



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-89423681-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-89423681-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma EVEREX Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IBRUTINEX / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / IBRUTINIB 140 mg; aprobada por Certificado N° 59.318.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma EVEREX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBRUTINEX / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / IBRUTINIB 140 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2021-94060179-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-94060001-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-94059840-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.318, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-89423681-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.03 11:58:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.03 11:58:26 -03:00

PROYECTO DE ROTULO (ESTUCHE)

**IBRUTINEX
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada cápsula dura contiene: Ibrutinib 140,00 mg- Excipientes: Celulosa microcristalina 151,4 mg, Croscarmelosa sódica 23,0 mg, Lauril sulfato de sodio.14,0 mg, Estearato de magnesio 1,6 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Vía Oral.

Conservación: Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar en el envase original.

Presentación: Estuche conteniendo 90 ó 120 Cápsulas duras.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica

Everex Argentina S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Elaborado en:

Laprida 43, Avellaneda – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Lote:

Vencimiento:

Última revisión: 09.2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-89423681 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:30:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:30:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

IBRUTINEX IBRUTINIB 140 mg Cápsula dura

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada cápsula dura color marrón (tapa)- naranja (cuerpo) contiene:
IBRUTINIB 140,00 mg- Excipientes: Celulosa microcristalina 151,4 mg, Croscarmelosa sódica 23,0 mg, Lauril sulfato de sodio.14,0 mg, Estearato de magnesio 1,6 mg.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína-quinasa, Código ATC: L01XE27.

Indicaciones

IBRUTINEX en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

IBRUTINEX en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (ver propiedades farmacodinámicas).

IBRUTINEX en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

IBRUTINEX en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. IBRUTINEX en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

Descripción

IBRUTINIB es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (TKB, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C₂₅H₂₄N₆O₂ y un peso molecular de 440,50.

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.

Mecanismo de acción

IBRUTINIB es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). IBRUTINIB forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el sitio activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (RCB) y de las vías de receptores de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos publicados han demostrado que IBRUTINIB es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos in vivo, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos in vitro.

Posología y forma de administración

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

Posología

Linfoma de células del manto (LCM)

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día.

Leucemia linfática crónica (LLC) y macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

La dosis recomendada para el tratamiento de la MW es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Cuando se administre IBRUTINIB ORIENTAL en combinación con terapias anti-CD20, se recomienda administrar IBRUTINIB ORIENTAL antes de rituximab u obinutuzumab si ambos se administran el mismo día.

Ajustes de la dosis

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a IBRUTINIB (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La dosis de IBRUTINEX se debe reducir a 280 mg una vez al día (una cápsula) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de IBRUTINEX se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

El tratamiento con IBRUTINEX se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con IBRUTINEX a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

A continuación se recogen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC después de la recuperación
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con IBRUTINEX	suspender el tratamiento con IBRUTINEX

Dosis omitidas

Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad \geq 65 años).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará IBRUTINEX a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver FARMACOCINÉTICA).

Insuficiencia hepática

IBRUTINIB se metaboliza en el hígado. En un ensayo específicamente realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a IBRUTINIB (ver FARMACOCINÉTICA). En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a IBRUTINIB y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar IBRUTINIB a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

En los estudios clínicos publicados, se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Población pediátrica

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

Forma de administración

IBRUTINEX se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir, romper ni masticar. IBRUTINEX no se debe tomar con zumo de pomelo o naranjas amargas (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En los pacientes tratados con IBRUTINEX está contraindicado el uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

Advertencias y Precauciones

Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con IBRUTINIB, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, ALGUNAS FATALES, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con IBRUTINEX.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con IBRUTINIB ORIENTAL aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con IBRUTINIB ORIENTAL. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias.

Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

El tratamiento con IBRUTINIB ORIENTAL se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con diatésis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con IBRUTINIB . Un número elevado de linfocitos circulantes ($> 400.000/\mu\text{l}$) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IBRUTINEX. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

Rotura del bazo

Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con IBRUTINIB. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía) cuando se interrumpa o suspenda el tratamiento con IBRUTINIB ORIENTAL. Hay que evaluar a los pacientes que presenten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo.

Infecciones

En pacientes tratados con IBRUTINIB se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por *Pneumocystis jiroveci* después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), que 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 han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 ó 4 aparecidas durante el tratamiento. Se debe vigilar el hemograma completo una vez al mes.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con IBRUTINIB. Se debe vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir IBRUTINIB y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IBRUTINIB y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

Arritmia cardiaca e insuficiencia cardiaca

Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IBRUTINIB . Se han notificado casos de fibrilación auricular y aleteo auricular especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran manifestaciones cardíacas , incluyendo arritmia cardíaca e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que presenten síntomas de arritmia o aparición reciente de disnea, mareos o desvanecimientos se deben someter a una evaluación clínica y si está indicado realizar un electrocardiograma (ECG).

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, IBRUTINIB debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

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 IBRUTINIB 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.

Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con IBRUTINIB . En algunos de los casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de IBRUTINIB.

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes (ver en advertencias y precauciones Arritmias cardíacas e hipertensión y reacciones adversas).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IBRUTINIB. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con IBRUTINIB que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios de fase III comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Reactivación viral

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo acontecimientos mortales, en pacientes en tratamiento con IBRUTINIB . El estado del virus de la Hepatitis B (VHB) se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con IBRUTINIB . Para pacientes que den positivo en el test de infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis B. Si los pacientes tienen serología positiva para Hepatitis B, se debe consultar a un especialista en enfermedades hepáticas antes de empezar el tratamiento, y el paciente debe ser monitorizado y tratado siguiendo protocolos médicos locales para prevenir la reactivación de la Hepatitis B.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con IBRUTINIB (ver reacciones adversas) . Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con IBRUTINIB e

instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IBRUTINIB según proceda.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con IBRUTINIB . La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con IBRUTINEX puede aumentar la exposición a IBRUTINIB y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a IBRUTINEX y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de IBRUTINEX con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a IBRUTINIB (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con IBRUTINIB .

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con IBRUTINEX (ver FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA).

Interacciones medicamentosas

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

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 ya que el uso concomitante de IBRUTINIB y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede aumentar la exposición de ibrutinib.

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman IBRUTINIB con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la C_{max} 6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de IBRUTINIB a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente IBRUTINIB (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver posología y advertencias y precauciones).

Inhibidores moderados del CYP3A4

En pacientes con neoplasias de células B que toman IBRUTINIB con comida la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumenta la C_{max} 3,4 veces y el AUC 3,0 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir,

imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona), se debe reducir la dosis de IBRUTINIB a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver posología y advertencias y precauciones).

Inhibidores leves del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en <2 veces el AUC de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

La administración conjunta de zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con IBRUTINIB, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver posología).

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib

La administración de IBRUTINIB con inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición (C_{max} y AUC) a ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con IBRUTINIB, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia (ver contraindicaciones y advertencias y precauciones). Se pueden usar inductores leves concomitantemente con IBRUTINIB, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una C_{max} más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días (ver propiedades farmacocinéticas). No hay evidencia de que la C_{max} más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivotales.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib

Ibrutinib es un inhibidor in vitro de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de IBRUTINIB. Ibrutinib puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

En un estudio de interacciones medicamentosas en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, IBRUTUNIB puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando IBRUTUNIB ORIENTAL y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con IBRUTUNIB ORIENTAL.

Embarazo

Categoría D

No debe utilizarse IBRUTINEX durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de IBRUTINIB en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PRECLÍNICA).

Lactancia

Se desconoce si IBRUTINIB o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con IBRUTINEX.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día (ver información de seguridad preclínica). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad.

Efectos en la habilidad para conducir o usar máquinas

Se ha notificado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban tomando IBRUTINIB y esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

Información De Seguridad Preclínica

Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó que ibrutinib inducía efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfocítica en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (AUC) a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de las células acinares pancreáticas (considerado un efecto adverso) con dosis ≥ 100 mg/kg en ratas macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (21,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró ≥ 100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfocíticos y óseos remitieron después de unos períodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación.

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con ibrutinib. Ibrutinib no mostró carcinogenicidad en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2) a dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día, con un margen de exposición de aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces superior al AUC de ibrutinib en seres humanos, con una dosis de 560 mg al día.

Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones.

Toxicidad para la reproducción

En ratas gestantes, ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis ≥ 40 mg/kg/día, ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos fetales (cociente de AUC $\geq 5,6$ en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg) (ver fertilidad, embarazo y lactancia).

En conejos gestantes, ibrutinib a dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) e ibrutinib a dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de

15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios) (ver fertilidad, embarazo y lactancia).

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis ensayada, 100 mg/kg/día (DHE 16 mg/kg/día).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$,) fueron neutropenia, anemia, diarrea, dolor musculo esquelético, infecciones de las vías respiratorias altas, hematomas, exantema, náuseas, pirexia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento en pacientes con LCM ó LLC son presentadas en la tabla 2, clasificadas en órganos y sistemas y categorizadas por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/10$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$). Las categorías de frecuencia fueron determinadas por la tasa de incidencia reportada en cada reacción adversa en un conjunto de datos de estudios clínicos publicados. Dentro de cada clase de órganos y sistemas y en la categoría de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación reacciones Adversas

Sistema de clasificación de organos	Frecuencia (todos los grados)/ Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Muy frecuentes:</i> Neumonía*, # Infección de las vías respiratorias altas

	<p>Infección cutánea*</p> <p><i>Frecuentes:</i> Septicemia*, # Infección de las vías urinarias Sinusitis*</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Infecciones criptocócicas* Infecciones por Pneumocystis*, # Infecciones por Aspergillus* Reactivación de la Hepatitis B^{@, #}</p>
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	<p><i>Frecuentes:</i> Cáncer de piel distinto del melanoma* Carcinoma de células basales Carcinoma espinocelular</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<p><i>Muy frecuentes:</i> Neutropenia Trombocitopenia</p> <p><i>Frecuentes:</i> Neutropenia febril Leucocitosis Linfocitosis</p> <p><i>Raras:</i> Síndrome de leucostasis</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Frecuentes:</i> Enfermedad pulmonar intersticial^{*, #, a}</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<p><i>Frecuentes:</i> Síndrome de lisis tumoral^a Hiperuricemia</p>
Trastornos del sistema nervioso	<p><i>Muy frecuentes:</i> Cefalea</p> <p><i>Frecuentes:</i> Neuropatía periférica*, ^a Mareo</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Accidente cerebrovascular^{a, #} Accidente isquémico transitorio^a Ictus isquémico^{a, #}</p>
Trastornos oculares	<p><i>Frecuentes:</i> Visión borrosa</p>
Trastornos cardíacos	<p><i>Frecuentes:</i> Insuficiencia cardíaca^{a, *} Fibrilación auricular</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Taquiarritmia ventricular^{*, a, b}</p>
Trastornos vasculares	<p><i>Muy frecuentes:</i> Hemorragia^{*, #} Hematomas* Hipertensión*</p> <p><i>Frecuentes:</i> Epistaxis Petequias</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Hematoma subdural[#]</p>
Trastornos gastrointestinales	<p><i>Muy frecuentes:</i> Diarrea Vómitos Estomatitis* Náuseas Estreñimiento</p>

Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes:</i> Insuficiencia hepática ^{*, a, #}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> Exantema* <i>Frecuentes:</i> Urticaria ^a Eritema Onicoclasia ^a <i>Poco frecuentes:</i> Angiodema ^a Paniculitis ^{*, a} Dermatosis neutrofílicas ^{*, a} <i>No conocida:</i> Síndrome de Stevens- Johnson ^a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Muy frecuentes:</i> Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> Pirexia Edema periférico

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

@ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

^b Frecuencia calculada a partir de estudios en monoterapia.

Reporte de reacciones adversas

El reporte de sospechas de eventos adversos es importante en productos ya autorizados. Esto permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio de los medicamentos. Los profesionales de la salud deben reportar eventos adversos mediante la página de ANMAT:

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

Farmacocinética

Absorción

IBRUTINIB se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del Tmax de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1 – 3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de IBRUTINIB no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición a IBRUTINIB aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media ± desviación estándar) 953 ± 705 ng h/mL. La administración de IBRUTINIB en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (AUClast) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas. IBRUTINIB tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de IBRUTINIB después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con IBRUTINIB solo, los ratios de media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para AUC0-24, AUClast y Cmax, respectivamente.

- Distribución

La unión reversible de IBRUTINIB a proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 97,3% no dependiente de la concentración en el intervalo de 50 a 1.000 ng/ml. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (V_{dd,ss}/F) fue de aproximadamente 10.000 l.

- Metabolismo

IBRUTINIB se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodíolico con una actividad inhibitora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de IBRUTINIB. La implicación del CYP2D6 en el metabolismo de IBRUTINIB parece ser mínima. Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de la CYP2D6.

- Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 l/h. La semivida de IBRUTINIB es de 4 a 13 horas.

Después de la administración de una dosis única oral de IBRUTINIB radio marcado con [14C] a personas sanas, aproximadamente el 90% de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80%) en las heces y menos del 10% en la orina.

El IBRUTINIB intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radio marcado excretado en las heces y nada fue excretado en la orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de IBRUTINIB de la circulación.

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con IBRUTINIB en pacientes menores de 18 años.

Género

Los datos de la farmacocinética poblacional indicaron que el género no influye significativamente en el aclaramiento de IBRUTINIB de la circulación.

Raza

Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de IBRUTINIB.

Peso corporal

Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el peso corporal (intervalo: de 41 a 146 kg; media [DE]: 83 [19 kg]) tuvo un efecto insignificante en el aclaramiento de IBRUTINIB.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de IBRUTINIB es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es < 10% de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

IBRUTINIB se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7; 8,2; y 9,8 veces en la exposición a IBRUTINIB (AUC_{last}) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de IBRUTINIB aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática

leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de IBRUTINIB (AUClibre, last) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Estudios in vitro publicados indicaron que IBRUTINIB no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores principales, excepto OCT2. El metabolito dihidrodíolico y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. IBRUTINIB es un inhibidor de la P-gp y de la PRCM in vitro (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Farmacodinamia

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con IBRUTINIB un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y recuento absoluto $> 5.000/\mu\text{l}$), a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LLC en recaída o refractario tratados con IBRUTINIB. Éste efecto fue también observado en un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractario tratados con IBRUTINIB. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante las primeras semanas del tratamiento con IBRUTINIB (mediana de tiempo: 1,1 semanas) y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y 18,7 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., $> 400.000/\mu\text{l}$).

No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con IBRUTINIB.

Agregación plaquetaria in vitro

En un estudio in vitro, IBRUTINIB demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. IBRUTINIB no mostró inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardiaca

El efecto de IBRUTINIB en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supraterapéutica de 1.680 mg, IBRUTINIB no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90% para las diferencias de la media ajustada basal entre IBRUTINIB y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (-5,3 ms [IC del 90%: -9,4, -1,1] a una Cmax de 719 ng/mL seguida de una dosis supraterapéutica de 1.680 mg).

Sobredosificación

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con IBRUTINIB. En el estudio de fase I en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para IBRUTINIB. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

“Ante la eventualidad de una sobre dosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología”

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Presentación

Se presenta en cápsulas duras de color marrón – naranja. Cada estuche contiene 90 ó 120 cápsulas.

Condición de conservación

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar en el envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
UNA NUEVA RECETA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica
Everex Argentina S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Argentina

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Rev. 09/2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-89423681 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:49 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

IBRUTINEX IBRUTINIB 140 MG Cápsulas duras

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. Ver La parte final de POSIBLES EFECTOS ADVERSOS que incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. (Ver POSIBLES EFECTOS ADVERSOS).

Contenido del prospecto

1. Qué es IBRUTINEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRUTINEX
3. Cómo tomar IBRUTINEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IBRUTINEX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es IBRUTINEX y para qué se utiliza

Qué es IBRUTINEX

IBRUTINEX es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de las protein-quinasas.

Para qué se utiliza IBRUTINEX

Se utiliza en adultos para el tratamiento de los siguientes cánceres de la sangre:

- Linfoma de Células del Manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- 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. IBRUTINEX se usa en pacientes con LLC que no han sido previamente tratados o cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos. Se usa en pacientes con MW que no han sido previamente tratados o cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento o en los pacientes para los que la quimioterapia administrada junto con un anticuerpo no sea un tratamiento apropiado.

Cómo actúa IBRUTINEX

En LCM, LLC y MW, IBRUTINEX actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del cuerpo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, IBRUTINEX ayuda a destruir y reducir el número de células del cáncer. Puede enlentecer también el empeoramiento del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRUTINEX

No tome IBRUTINEX

- Si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL)
- Si está tomando un medicamento a base de una planta llamada Hierba de San Juan o hipérico, utilizado para la depresión. Si no está seguro de lo anterior, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar IBRUTINEX:

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado (ver "Uso de IBRUTINEX con otros medicamentos")
- si ha tenido latidos irregulares del corazón, tiene antecedentes de latidos irregulares del corazón o insuficiencia cardíaca grave, o si usted siente algo de lo siguiente: dificultad para respirar, debilidad, mareo, aturdimiento, desvanecimiento o sensación cercana al desvanecimiento, dolor en el pecho o piernas hinchadas
 - si tiene problemas hepáticos o renales
 - si tiene la presión arterial alta
 - si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si ésta ha podido afectar a la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o el intestino
- si va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar IBRUTINEX durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención
- si usted ha tenido una infección por Hepatitis B o podría tenerla ahora. Esto es porque IBRUTINEX puede volver a activar la Hepatitis B, que puede ser mortal. Los pacientes serán cuidadosamente explorados por su médico para detectar signos de esta infección antes de empezar el tratamiento.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

Cuando esté tomando IBRUTINEX, informe a su médico, de forma inmediata, si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, confusión, dificultad al caminar o pérdida de visión – éstos pueden ser debidos a una infección cerebral muy rara pero grave que puede ser mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP).

Informe a su médico inmediatamente si nota o alguien observa en usted: entumecimiento o debilidad repentinos de las extremidades (especialmente en un lado del cuerpo), confusión repentina, problemas para hablar o entender a los demás cuando le hablan, pérdida de la visión, dificultad para caminar, pérdida del equilibrio o

falta de coordinación, dolor de cabeza intenso y repentino sin causa conocida. Estos pueden ser los signos y síntomas de un accidente cerebrovascular.

Hable con su médico inmediatamente si aparece dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor por debajo de las costillas del lado izquierdo o en la punta de hombro izquierdo (pueden ser síntomas de rotura del bazo) después de interrumpir el tratamiento con IBRUTINEX.

Hable con su médico inmediatamente si nota dificultad para respirar, dificultad para respirar cuando está tumbado boca abajo, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad o cansancio (pueden ser signos de insuficiencia cardíaca) durante el tratamiento con IBRUTINEX.

Linfocitosis hemofagocítica

Ha habido notificaciones raras de activación excesiva de los glóbulos blancos asociados con inflamación (linfocitosis hemofagocítica), que puede ser mortal si no se diagnostica y trata precozmente. Si presenta varios síntomas como fiebre, hinchazón de las glándulas, hematomas o erupción cutánea, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se han dado casos de niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocado por la rotura rápida de las células del cáncer durante el tratamiento y algunas veces incluso sin tratamiento. Esto puede conducir a cambios en la función renal, latido del corazón anormal, o convulsiones. Su médico puede hacerle análisis de sangre para comprobar SLT.

Linfocitosis: Las evaluaciones analíticas pueden mostrar un aumento de los glóbulos blancos (llamados "linfocitos") en su sangre durante las primeras semanas del tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que su cáncer sanguíneo esté empeorando. El médico comprobará su analítica de sangre antes o durante el tratamiento y en casos raros puede que le tenga que administrar otro medicamento. Hable con su médico sobre el significado de los resultados de estas pruebas.

Niños y adolescentes

IBRUTINEX no se debe utilizar en niños ni adolescentes, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Toma de IBRUTINEX con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas medicinales y los suplementos. Esto es porque IBRUTINEX puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que IBRUTINEX actúa.

IBRUTINEX puede hacer que sangre más fácilmente.

Eso significa que debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan su riesgo de sangrado. Esto incluye:

- Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o naproxeno

- Anticoagulantes como warfarina, heparina u otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos
 - Suplementos que pueden aumentar su riesgo de sangrado, como aceite de pescado, vitamina E o semillas de linaza

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar IBRUTINEX.

Informe también a su médico si toma alguno de los medicamentos siguientes:

Los efectos de IBRUTINEX o de otros medicamentos pueden ser influenciados si toma IBRUTINEX de forma conjunta con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos llamados antibióticos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacino, eritromicina o rifampicina
- Medicamentos para las infecciones producidas por hongos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol o voriconazol
- Medicamentos para la infección por el VIH: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir o fosamprenavir
- Medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia: aprepitant
- Medicamentos para la depresión: nefazodona
- Medicamentos llamados inhibidores de las quinasas para el tratamiento de otros cánceres: crizotinib o imatinib
- Medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio para la presión arterial alta o dolor en el pecho: diltiazem o verapamilo
- Medicamentos llamados estatinas para tratar el colesterol alto: rosuvastatina
- Medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: amiodarona o dronedarona
- Medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia, o medicamentos para tratar un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, antes de tomar IBRUTINEX

Si está tomando digoxina, un medicamento utilizado para los problemas del corazón, o metotrexato, un medicamento utilizado para tratar otros cánceres y para reducir la actividad del sistema inmunológico (p.ej., para artritis reumatoide o psoriasis), lo debe tomar al menos 6 horas antes o después de IBRUTINEX.

Uso de IBRUTINEX con alimentos

No tome IBRUTINEX con pomelo ni con naranjas amargas: esto significa que no puede comerlos, beber su zumo ni tomar un suplemento que pueda contenerlos. Esto es así porque pueden aumentar la cantidad de IBRUTINEX en su sangre.

Embarazo y lactancia

No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, antes de utilizar este medicamento.

No se debe utilizar IBRUTINEX durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de IBRUTINIB en mujeres embarazadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de recibir IBRUTINEX, para no quedarse embarazadas durante el tratamiento con IBRUTINEX. Si usa anticonceptivos hormonales, como píldoras o dispositivos anticonceptivos, debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p.ej., preservativos).

- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.
- No dé el pecho a su hijo mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que sienta cansancio o mareo después de tomar IBRUTINEX, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

3. Cómo tomar IBRUTINEX

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto debe tomar

Linfoma de células del manto (LCM)

La dosis recomendada de IBRUTINEX es de cuatro cápsulas (560 mg) una vez al día.

Leucemia linfática crónica (LLC)/macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada de IBRUTINEX es de tres cápsulas (420 mg) una vez al día. Es posible que el médico tenga que ajustar su dosis.

Cómo tomar IBRUTINEX

- 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.

Si toma más IBRUTINEX del que debe

Si toma más IBRUTINEX del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar IBRUTINEX

- Si se olvida una dosis, puede tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si tiene dudas, hable con su médico o farmacéutico, sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con IBRUTINEX

No deje de tomar este medicamento salvo que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos con este medicamento:

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

Erupción cutánea con bultos y picor, 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 nasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), o de los pulmones, o de la piel.
- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas
- llagas en la boca
- dolor de cabeza
- estreñimiento
- sentirse o estar mareado (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
- presión arterial alta.

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 el estómago, el intestino, las heces o en la orina, mayor sangrado en la menstruación o sangrado de una herida que no puede pararse
- insuficiencia cardíaca
- aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular, mareo, dificultad para respirar, malestar en el pecho (síntomas de trastornos de la frecuencia cardíaca)
- 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
- enrojecimiento de la piel
- 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
- debilidad, entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies o en otras partes del cuerpo (neuropatía periférica).

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

- insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos con resultado mortal
- infecciones fúngicas graves
- confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el cerebro
- reacción alérgica, algunas veces grave, que puede incluir hinchazón de la cara, labio, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picor (urticaria)
- inflamación del tejido adiposo debajo de la piel
- episodio transitorio de disfunción neurológica causado por pérdida del flujo sanguíneo, ictus
- ulceración dolorosa de la piel (pioderma gangrenosa) o placas dolorosas rojas y elevadas en la piel, fiebre y aumento de los glóbulos blancos (pueden ser signos de dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet)..

RAROS (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren.

NO CONOCIDA (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Comunicación de efectos adversos

El reporte de sospechas de eventos adversos es importante en productos ya autorizados. Esto permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio de los medicamentos. Los profesionales de la salud deben reportar eventos adversos:

"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>
O llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234"

5. Conservación de IBRUTINEX

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Almacenar desde 15°C hasta 30°C. Conservar en el envase original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de IBRUTINEX

- El principio activo es ibrutinib. Cada cápsula dura contiene 140 mg de ibrutinib.
- Los demás componentes son:
 - contenido de la cápsula: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio

Aspecto del producto y contenido del envase IBRUTINEX

Se presenta en cápsulas duras de color marrón – naranja. Las cápsulas se suministran en un estuche. Cada estuche contiene 90 o 120 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Dirección Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica
Everex Argentina S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda – Provincia de Buenos Aires - Argentina

Rev. 09/2021



MANUEL Silvia Alejandra
CUIL 27287560139



VIGNIERI Gabriel Fabio
CUIL 20202788042



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-89423681 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.04 08:29:27 -03:00