



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-6735-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 22 de Agosto de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000783-21-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000783-21-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 el 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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 BRUST 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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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\_VERSION01.PDF - 15/11/2021 11:23:29, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 15/11/2021 11:23:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 15/11/2021 11:23:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/11/2021 11:23:29 .

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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 - 15/07/2022 10:42:37 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. Inscribase 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° 1-0047-2000-000783-21-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.08.22 15:43:14 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.22 15:43:23 -03:00



# BRUST

IBRUTINIB 140 mg  
CÁPSULAS DURAS

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO



## PROYECTO DEL RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: Cantidad autorizada a comercializar

### BRUST

#### IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

#### Composición

Cada cápsula dura contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg.

Composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, gelatina c.s.p. 97 mg

**Posología y modo de uso:** Ver prospecto adjunto.

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.**

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

SAEZ Gabriel

CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



# BRUST

IBRUTINIB 140 mg  
CÁPSULAS DURAS

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO



## PROYECTO DEL RÓTULO PRIMARIO

Industria Argentina

Contenido: Cantidad autorizada a comercializar

### BRUST

#### IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

#### Composición

Cada cápsula dura contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg.

Composición de la cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, gelatina c.s.p. 97 mg

**Posología y modo de uso:** Ver prospecto adjunto.

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.**

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

SAEZ Gabriel

CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



# BRUST

**IBRUTINIB 140 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**  
PROYECTO DE PROSPECTO PROFESIONAL





## PROYECTO DEL PROSPECTO PROFESIONAL

Industria Argentina

### BRUST

**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

### COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg,

Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de Magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, Gelatina c.s.p. 97 mg

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

**Código ATC:** L01EL01

### INDICACIONES

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

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

BRUST 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.

BRUST 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. BRUST en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **Mecanismo de acción**

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) 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  $\geq 2,5$  mg/kg/día ( $\geq 175$  mg/día para el peso promedio de 70 kg).

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### **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  $\pm$  desviación estándar)  $953 \pm 705$  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 dihidrodiólico con una actividad inhibidora 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 radiomarcado 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 <10% en la orina. El Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radiomarcado excretado en las heces y nada fue excretado en la orina.

oblaciones 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.

#### *Sexo*

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.

### *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<sub>last</sub>) 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 (AUC<sub>libre, last</sub>) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección Posología).

### *Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores*

Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiólico y otros metabolitos son sustrato de la Pgp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro* (ver sección Interacciones medicamentosas).

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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, linfoides 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*

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 ≥5,6 en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg).

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).

#### *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).

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Posología

### *LCM*

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

### *LLC y MW*

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC y MW, tanto en monoterapia como en combinación, 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 BRUST en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar BRUST antes de la terapia anti-CD20 si ambos se administran el mismo día.

### *Ajustes de la dosis*

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a Ibrutinib (ver las secciones Advertencias e Interacciones).

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

La dosis de Ibrutinib 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 BRUST se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado  $\geq 3$ , 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 BRUST 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:

<b>Episodio de toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación</b>	<b>Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación</b>
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	Suspender el tratamiento

#### *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. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada recibieron tratamiento en estudios clínicos de Ibrutinib. 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 BRUST a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  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.

##### *Insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a Ibrutinib

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 BRUST y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar BRUST a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Cardiopatía grave*

En los estudios clínicos de Ibrutinib se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

BRIST 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. BRUST no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

### **CONTRAINDICACIONES**

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

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### **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, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal, y hematuria.

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

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con BRUST aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha



observado un mayor riesgo de hemorragias graves 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 BRUST. 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 BRUST 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 BRUST. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

### **Hepatotoxicidad**

Se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas de grado 4 en asociación con Ibrutinib en un voluntario sano en un ensayo clínico. La insuficiencia hepática se ha identificado como una reacción adversa durante la experiencia posterior a la comercialización.

Los factores de riesgo de toxicidad hepática inducida por fármacos incluyen edad avanzada, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / síndrome de inmunodeficiencia adquirida y uso de fármacos antirretrovirales, infección crónica por virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C, obesidad y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Los pacientes que toman otros agentes anticancerígenos, antiinfecciosos, psicotrópicos, agentes reductores de lípidos, suplementos dietéticos y herbales y antiinflamatorios no esteroideos también están en riesgo.

### **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 BRUST. 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 jirovecii* después del uso de Ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

## **Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)**

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.

## **Hepatitis E**

Se han presentado casos de hepatitis E, que puede ser crónica en pacientes tratados con Ibrutinib

## **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

BRUST y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con BRUST y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

### **Arritmia cardíaca**

Las arritmias son frecuentes en las personas mayores. Los factores de riesgo incluyen infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, hipertrofia cardíaca, válvulas cardíacas estenóticas o incompetentes o defectos cardíacos congénitos. El riesgo también puede aumentar si el paciente tiene hipertensión, miocarditis, pericarditis, diabetes mellitus, apnea del sueño, desequilibrio electrolítico (p. Ej., Hiperpotasemia e hipomagnesemia), hipotiroidismo o hipertiroidismo. 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).

### **Fibrilación auricular**

Se han notificado casos de fibrilación auricular en asociación con Ibrutinib en ensayos clínicos completados (especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular).

La fibrilación auricular es más común en hombres que en mujeres. Otros factores de riesgo de fibrilación auricular incluyen edad avanzada, hipertensión y otras afecciones cardíacas, obesidad y síndrome metabólico. También hay indicios de que las personas de ascendencia europea blanca tienen un mayor riesgo de fibrilación auricular en comparación con las personas de otras razas. Específicamente, entre los pacientes con CLL, en un estudio publicado se observó que un mayor riesgo de incidente de fibrilación auricular se asoció con la edad avanzada, el sexo masculino, la enfermedad cardíaca valvular y la hipertensión en el análisis multivariable.

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

### **Taquiarritmias ventriculares**

Las taquiarritmias ventriculares son frecuentes en las personas mayores. Los factores de riesgo incluyen infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, hipertrofia cardíaca, válvulas cardíacas estenóticas o incompetentes o defectos cardíacos congénitos. El riesgo también puede aumentar si el paciente tiene hipertensión, miocarditis, pericarditis, diabetes

mellitus, apnea del sueño, desequilibrio electrolítico (p. Ej., Hiperpotasemia e hipomagnesemia), hipotiroidismo o hipertiroidismo.

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.

### **Accidentes cerebrovasculares**

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con Ibrutinib, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión arterial concomitantes. Entre los casos con latencia notificada, 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 (Arritmia cardiaca e Hipertensión y la sección reacciones adversas)

Las causas más frecuentes de ictus isquémico en pacientes con cáncer son factores de riesgo cerebrovascular como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, fibrilación auricular y tabaquismo. Además, los pacientes que reciben tratamiento con Ibrutinib son en su mayoría ancianos y la mayoría de los accidentes cerebrovasculares ocurren en personas mayores de 65 años.

### **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.

### **Otras neoplasias malignas**

Se han notificado casos de otras neoplasias malignas (incluidos tumores sólidos y tumores hematológicos) en asociación con ibrutinib en ensayos clínicos en curso y finalizados. No se han identificado otras neoplasias como una reacción adversa.

La probabilidad de desarrollar un segundo cáncer depende de una serie de factores que incluyen el tipo de cáncer primario, la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, los tipos de terapia administrada, las exposiciones ambientales, la predisposición genética y las decisiones de salud. La radiación se ha asociado durante mucho tiempo con el desarrollo de cánceres primarios y, cuando se usa como tratamiento, conlleva el riesgo de que se desarrolle un segundo cáncer.

La leucemia como segundo cáncer primario puede ocurrir después del tratamiento con quimioterapia. Aunque la leucemia mielógena aguda es el tipo más común de leucemia relacionada con el tratamiento, también se han informado leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica y síndrome mielodisplásico. Las leucemias mieloides inducidas por quimioterapia son relativamente resistentes a la terapia posterior y tienen una tasa de curación de solo el 10% al 20%, lo que enfatiza la importancia de la prevención primaria.

### **Reactivación viral**

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes en tratamiento con Ibrutinib. El estadió del virus de la Hepatitis B (VHB) se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con BRUST. 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 BRUST (ver sección Reacciones adversas). Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con BRUST e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con BRUST según proceda.

Los factores de riesgo de hipertensión incluyen edad avanzada, raza negra, antecedentes familiares de hipertensión, sobrepeso u obesidad, inactividad física, consumo de tabaco, exceso de sal (sodio) en la dieta, muy poco potasio y vitamina D en la dieta, consumo excesivo de alcohol y estrés.

### **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 IBRUTINIB 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 IBRUTINIB 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 IBRUTINIB con inhibidores potentes del CYP3A4 y con 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 las secciones Posología e Interacciones con otros medicamentos). 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 BRUST.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P4503A4 de enzimas. (CYP3A4)

#### **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 (Cmax 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 Cmax 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

#### **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 Cmax 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

#### **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 jugo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición (Cmax 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.

### **Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib**

La administración de BRUST 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<sub>max</sub> 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 BRUST, 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. Se pueden usar inductores leves concomitantemente con BRUST, 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<sub>max</sub> 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. No hay evidencia de que la C<sub>max</sub> 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 BRUST. 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, BRUST puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando BRUST 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 BRUST.

#### **Embarazo**

No se debe utilizar BRUST 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.

#### **Lactancia**

Se desconoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con BRUST

#### **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)

No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, exantema, hemorragia (p.ej., hematomas), trombocitopenia, náuseas,

fiebre, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 ó 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib en tres estudios clínicos fase 2 y siete estudios aleatorizados fase 3 y durante la experiencia poscomercialización. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de Ibrutinib una vez al día y los pacientes tratados para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg de Ibrutinib una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo. La mediana de duración del tratamiento de Ibrutinib en el conjunto de datos agrupados fue 17,4 meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 18,2 meses (hasta 52 meses); en LCM fue 11,7 meses (hasta 28 meses); en MW fue 21,6 meses (hasta 37 meses). A continuación se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de célula B <sup>†</sup>**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e ínfestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*#	14	8
		Infección de las vías respiratorias altas	20	1
		Infección cutánea*	15	3
	Frecuentes	Septicemia*#	4	3
		Infección de las vías urinarias	9	2
		Sinusitis*	10	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas*	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis*, #	1	<1
		Infecciones por Aspergillus*	<1	<1

		Reactivación de la Hepatitis B@#	<1	<1
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
		Carcinoma de células basales	4	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	38	29
		Trombocitopenia*	32	9
		Linfocitosis*	19	14
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	5	4
	Raras	Síndrome de Leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*.,#a	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral <sup>a</sup>	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica*.,a	8	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebro vascular <sup>a,#</sup>	<1	<1
Accidente isquémico transitorio <sup>a</sup>		<1	<1	
	Raras	Ictus isquémico <sup>a,#</sup>	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca <sup>a,*,#</sup>	2	1
		Fibrilación auricular	7	4
		Taquiarritmia ventricular* <sup>b</sup>	1	<1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia* <sup>#</sup>	No	No
		Hematomas*	conocida	conocida
		Hipertensión		
	Frecuentes	Epistaxis	8	<1
		Petequias	6	0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural <sup>#</sup>	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	42	3
		Vómitos	14	1
		Estomatitis*	14	1
		Náuseas	28	1
		Estreñimiento	16	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática*., <sup>a#</sup>	<1	<1
Trastornos de la piel y el tejido	Muy frecuentes	Exantema*	35	3
	Frecuentes	Urticaria <sup>a</sup>	1	<1

subcutáneo		Eritema <sup>a</sup>	2	0
		Onicoclasia <sup>a</sup>	3	0
	Poco frecuentes	Angiodema <sup>a</sup>	<1	<1
		Paniculitis <sup>*a</sup>	<1	<1
		Dermatosis neutrofilicas <sup>*,a</sup>	<1	<1
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup>	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	20	2
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculoesquelético*	37	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	1
		Edema periférico	18	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	11	<1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

\* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

# Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

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

<sup>a</sup> Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas*

El 6% de los 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, exantema y artralgia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

#### *Pacientes de edad avanzada*

El 52% de los 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 12% de los pacientes de ≥65 años frente al 5% de los pacientes <65 años de edad) y trombocitopenia (el 12% de los pacientes de ≥65 años frente al 6% de los pacientes <65 años de edad), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

#### Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1.284 pacientes (LLC/LLP no tratados n= 162, LLC/LLP recaída/refractaria n=646, LCM recaída/refractario n=370 y MW n=106) tratados con Ibrutinib. La mediana de la duración del tratamiento para la LLC/LLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70% y el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31% y el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78% y 46% de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a Ibrutinib se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5);

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

#### **ESTE MEDICAMENTO ESTA INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de BRUST a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

### **SOBREDOSIS**

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 BRUST.

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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:**

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

**Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777**

## **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C, en su envase original.

**“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

## **MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha última revisión: .../.../...

  
anmat  
SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806

  
anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



# BRUST

IBRUTINIB 140 mg  
CÁPSULAS DURAS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

BRUST

IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

**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 o farmacéutico.

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.**

### Contenido del prospecto

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

### Qué es BRUST y para qué se utiliza

BRUST es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo Ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasas.

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 linfática crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos. BRUST 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 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 IBRUTINIB**

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

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar BRUST**

### **No tome BRUST**

- si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento informados en la composición.
- 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 o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

### **Advertencias y precauciones**

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

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado (ver sección **“Uso de BRUST 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 tensión 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 BRUST 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 BRUST 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 algunas de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Cuando esté tomando BRUST, 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 repentinosa 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 de la tripa (el abdomen), dolor por debajo de las costillas del lado izquierdo o en la punta del hombro izquierdo (pueden ser síntomas de rotura del bazo) después de interrumpir el tratamiento con BRUST.

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 BRUST.

Puede sufrir infecciones víricas, bacterianas o fúngicas durante el tratamiento con BRUST.

Póngase en contacto con su médico si presenta fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, dolor corporal, síntomas de enfriamiento o acatarramiento, sensación de cansancio o de disnea o amarillez de la piel o de los ojos (ictericia). Estos pueden ser signos de una infección.

### Linfohistiocitosis hemofagocítica

Ha habido notificaciones raras de activación excesiva de los glóbulos blancos asociados con inflamación (linfohistiocitosis 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 u otro personal sanitario 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

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

### Uso de BRUST con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico 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 BRUST puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que BREUST actúa.

**IBRUTINIB 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 algunas de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, antes de tomar BRUST.

**Informe también a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:** Los efectos de IBRUTINIB o de otros medicamentos se pueden ver influidos si toma IBRUTINIB 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 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 BRUST.

### **Uso de BRUST con alimentos**

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

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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 BRUST durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de BRUST 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 BRUST, para no quedarse embarazadas durante el tratamiento con IBRUTINIB. 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 BRUST, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

## **3. Cómo tomar BRUST**

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 BRUST es de cuatro cápsulas (560 mg) una vez al día.

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

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

### **Cómo tomar BRUST**

- 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 BRUST del que debe**

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

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

### **Si olvidó tomar BRUST**

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 sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

### **Si interrumpe el tratamiento con BRUST**

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

### **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 BRUST 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

- sensación de mareo

- 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

- aumento en el número o la proporción de glóbulos blancos observado en análisis de sangre

- nivel alto de “ácido úrico” en la sangre (observado en análisis de sangre), que puede causar gota

- manos, tobillos o pies hinchados

- tensión arterial alta

- aumento de los niveles de creatinina en la sangre.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 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)
- descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- cáncer de piel distinto del melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espinocelular
- visión borrosa
- enrojecimiento de la piel
- 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 hasta a 1 de cada 100 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
- 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)
- 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 disminución de la función cerebral o nerviosa 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**

#### **ESTE MEDICAMENTO ESTA INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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 al 0800-333-1234.

#### **5. Como conservar BRUST**

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C, en su envase original.

No consumir luego de su fecha de vencimiento indicada en el envase y esta corresponde al último día del mes indicado.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición:**

##### **Cada cápsula dura contiene:**

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de Magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, Gelatina c.s.p. 97 mg

##### **Presentaciones:**

Envases con 90 y 120 cápsulas duras.

**Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.**

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin***

*nueva receta médica”*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°

**Dirección Técnica:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín, Pdo. de Escobar - Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)

Elaborado en:

Fecha de última revisión:

  
anmat  
SAEZ Gabriel  
CUIL 20209657806

  
anmat

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

24 de agosto de 2022

**DISPOSICIÓN N° 6735****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59737****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000783-21-1****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

671371

SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 24 DE AGOSTO DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 6735**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59737**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BRUST

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

IBRUTINIB 140 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 162,2 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 14 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,3 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 0,831 mg CAPSULA DURA
GELATINA CSP 97 mg CAPSULA DURA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE TERMOSELLADO SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE GEL DE SÍLICE

Contenido por envase primario: 90 CÁPSULAS

120 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 90 CÁPSULAS

1 FRASCO CONTENIENDO 120 CÁPSULAS

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL  
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BRUST en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario. BRUST en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados. BRUST 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. BRUST 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. BRUST en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000783-21-1



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA