



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-46916228-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-46916228-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IBRULEU / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, IBRUTINIB 140 mg; aprobado por Certificado N° 59.308.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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° 1.490/92 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 BIOPROFARMA BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBRULEU / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, IBRUTINIB 140 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-132395032-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-132395205-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.308 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2022-46916228-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.12.29 15:29:24 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.29 15:29:34 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**IBRULEU®**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
Cápsulas duras

Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

### Contenido del prospecto

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

### **1. ¿Qué es **IBRULEU®** (ibrutinib) y para que se utiliza?**

**IBRULEU®** contiene el principio activo ibrutinib, que pertenece al grupo de inhibidores de las protein-quinasas.

**IBRULEU®** se utiliza para el tratamiento de pacientes con:

- Linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no respondió 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. **IBRULEU®** se usa en pacientes con LLC que no han sido previamente tratados o cuando la enfermedad reapareció o no respondió al tratamiento.
- Macroglobulinemia de Waldstrom (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 el 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 IBRULEU®?**

No tome **IBRULEU®**:

- ✓ si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- ✓ 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**

Comuníquese a su profesional de la salud sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- ✓ ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado.
- ✓ 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
- ✓ tiene problemas hepáticos o renales, incluyendo si usted ha tenido o tiene infección de hepatitis B (una infección del hígado)
- ✓ tiene la tensión arterial alta
- ✓ 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
- ✓ va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar **IBRULEU®** durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención
- ✓ tiene problemas en el riñón.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes o mientras esté tomando este medicamento.

Cuando esté tomando **IBRULEU®**, 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 – estos 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 del hombro izquierdo (pueden ser síntomas de rotura del bazo) después de interrumpir el tratamiento con ibrutinib.

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 ibrutinib.

Puede sufrir infecciones víricas, bacterianas o fúngicas durante el tratamiento con **IBRULEU®**. 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.

#### 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: Los análisis de laboratorio 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.

Acontecimientos relacionados con el hígado: Su médico realizará algunos análisis de sangre para comprobar si su hígado funciona adecuadamente o que usted no tenga una infección del hígado, conocida como hepatitis vírica, o si se ha reactivado la hepatitis B otra vez, lo que puede ser mortal.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Uso de IBRULEU® con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico u otro profesional de la salud, 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 el ibrutinib puede afectar la forma en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar la forma en que ibrutinib actúa.

Ibrutinib puede hacer que sangre más fácilmente, lo cual 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 **IBRULEU®**.

Informe 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 con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos llamados antibióticos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina
- Medicamentos para las infecciones producidas por hongos: posaconazol, 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 aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **IBRULEU®**.

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 del ibrutinib.

#### **Uso de IBRULEU® con alimentos**

**No tome IBRULEU® 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 debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

No se debe utilizar **IBRULEU®** 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 **IBRULEU®**, para no quedar embarazadas durante el tratamiento con **IBRULEU®**.

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.

No dé el pecho a su hijo mientras esté tomando este medicamento.

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

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

### **3. ¿Cómo tomar IBRULEU®?**

Su médico le ha prescrito **IBRULEU®** dado que usted padece una condición seria. El ibrutinib le puede ayudar a tratar esa condición.

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

#### **¿Cuánto debe tomar?**

##### Linfoma de células del manto (LCM)

La dosis recomendada de **IBRULEU®** es de 560 mg una vez al día.

##### Leucemia linfocítica crónica / Macroglobulinemia de Waldenström

La dosis recomendada de **IBRULEU®** es de 420 mg una vez al día.

Es posible que el médico tenga que ajustar su dosis.

#### **Como tomar IBRULEU®:**

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

#### **¿Qué pasa si toma más IBRULEU® del que debe?**

Si toma más cantidad de la dosis indicada, llame a su profesional de la salud o concurra a la guardia del hospital más cercano inmediatamente. Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

#### **¿Qué sucede si se salteó una dosis?**

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis a su hora habitual al día siguiente.

No tome 2 dosis de **IBRULEU®** en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o personal de la salud sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

#### **Si interrumpe el tratamiento con IBRULEU®**

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

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

#### **EFFECTOS INDESEABLES**

Al igual que todos los medicamentos, **IBRULEU®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



Pueden aparecer los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Deje de tomar **IBRULEU®** y avise inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Erupción cutánea con bultos y picor, dificultar para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise a su médico si experimenta algunos 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 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 a 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
- ✓ sangrado en el ojo (en algunos casos asociado con pérdida de visión)
- ✓ 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).

## 5. Sobredosificación

Ante la eventual sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Presentaciones

Envase conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

### Composición

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio, Celulosa microcristalina PH 102, Estearato de magnesio.

Composición de la cápsula: Colorante amarillo FD&C N°6 (CI 45410), Dióxido de titanio (CI 77891), Gelatina.

## 7. Conservación de IBRULEU®

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

## RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a [farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también 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

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59308

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N°

**BIOPROFARMA BAGO S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com](http://www.bioprofarma-bago.com)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Código:

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-46916228- BIOPROFARMA - inf pacientes - Certificado N59.308

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.07 13:05:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.07 13:05:54 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **IBRULEU®** **IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras  
Industria Argentina  
Venta bajo receta archivada

### **COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Croscarmelosa sódica	23,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,4 mg
Lauril sulfato de sodio	14,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	149,0 mg
Estearato de magnesio	1,6 mg

Composición de la cápsula: Colorante amarillo FD&C N°6 (CI 45410), Dióxido de titanio (CI 77891), Gelatina.

### **ACCION TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.  
Código ATC: L01XE27

### **INDICACIONES**

#### **Linfoma de células del manto**

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

#### **Leucemia linfocítica crónica**

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

**IBRULEU®** 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.

#### **Macroglobulinemia de Waldenstrom**

**IBRULEU®** 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. **IBRULEU®** en combinación con rituximab está indicado para la terapia de pacientes adultos con MW.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de acción**

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición sostenida de la actividad enzimática de BTK. La BTK, es un miembro de la familia de quinasas Tec, que es una molécula importante en la señalización de las vías del receptor de antígenos de células B (BCR) 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. 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 de los linfocitos B. 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*.

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de  $T_{max}$  de 1 a 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 del ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El área bajo la curva (AUC) observado en pacientes con 560 mg es (media  $\pm$  desviación estándar) de  $953 \pm 705$  ng.h/ml. La administración de ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% ( $AUC_{last}$ ) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o dos 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 porcentajes de media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{last}$  y  $C_{max}$ , respectivamente.

### Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana *in vitro* fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango entre 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución aparente en fase de meseta ( $V_{d,ss}/F$ ) fue de aproximadamente 10.000 litros.

### Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodiólico 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 una administración oral única de [<sup>14</sup>C]-ibrutinib radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 90% de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas, la mayoría (80%) se excretó en las heces y menos del 10% en la orina. Ibrutinib, sin cambios, representó aproximadamente el 1% del producto radiomarcado en las heces y nada en la orina.

## **Farmacocinética en 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.

### Sexo

El género no altera la depuración sistémica 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.

### 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%, 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 ( $AUC_{libre, last}$ ) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

#### 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 P-gp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro*.

### **DOSIS 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 de la LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez a 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 **IBRULEU®** en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar **IBRULEU®** antes de la terapia anti-CD20, si ambos se administran el mismo día.

#### **Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A**

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a ibrutinib.

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento con **IBRULEU®** 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 basal (recuperación) se puede reanudar el tratamiento con ibrutinib a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis se debe disminuir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda disminución 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 **IBRULEU®**.

A continuación, se detallan las modificaciones de las dosis recomendadas

<b>Episodio de toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para LMC 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 con IBRULEU ®	

### **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 a 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/in)

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 (Child Pugh – clase B), 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 **IBRULEU®** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child – Pugh).

#### Cardiopatía grave

En los estudios clínicos con 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. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

**IBRULEU®** 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. **IBRULEU®** no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

#### **CONTRAINDICACIONES**

**IBRULEU®** 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 **IBRULEU®** 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, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K juntamente con **IBRULEU®**.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con ibrutinib 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 juntamente con ibrutinib. 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 **IBRULEU®** 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 diátesis hemorrágica congénita.

### **Leucostasis**

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes ( $> 400.000/\text{mm}^3$ ) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de **IBRULEU®**. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

### **Rotura de bazo**

Se han notificado casos de rotura de bazo tras la interrupción del tratamiento con ibrutinib. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (por ej. exploración clínica, ecográfica) cuando se interrumpa o suspenda el tratamiento con ibrutinib. 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. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia o infecciones y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis

de acuerdo con 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.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) incluyendo casos mortales, 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 de líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

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

### **Acontecimientos hepáticos**

Se han notificado casos de toxicidad hepática, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica en pacientes tratados con ibrutinib. Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos mortales en pacientes tratados con ibrutinib. Se deben establecer la función hepática y el estado del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento con **IBRULEU®**. Los pacientes deben ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo con los protocolos médicos locales. En pacientes diagnosticados con acontecimientos hepáticos considerar consultar a un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo.

### **Citopenias**

En pacientes tratados con ibrutinib se han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento. Se debe vigilar el hemograma completo una vez al mes.

### **Enfermedad del intersticio pulmonar (EIP)**

Se han notificado caso de EIP en pacientes tratados con ibrutinib. Se deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EIP en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir **IBRULEU®** y manejar la EIP en forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los

riesgos y beneficios del tratamiento con **IBRULEU®** y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

### **Arritmia e insuficiencia cardíaca**

Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmias ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con ibrutinib. Se han notificado casos de fibrilación y aleteo auricular especialmente en pacientes tratados con factores de riesgo cardíaco, hipertensión arterial, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. En la situación basal y posteriormente se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran manifestaciones cardíacas, incluyendo arritmia e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que presentan síntomas de arritmia o aparición recientes 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 taquiarritmias ventriculares, **IBRULEU®** debe ser interrumpido temporariamente 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 **IBRULEU®**. En pacientes que desarrollen fibrilación auricular durante el tratamiento con **IBRULEU®** 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 **IBRULEU®**. En algunos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de ibrutinib.

### **Accidentes cerebro vasculares**

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 concomitante. 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.

### **Hipertensión**

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con ibrutinib. Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con **IBRULEU®** e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con **IBRULEU®** según proceda.

### **Leucohistiocitosis 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.

### **Síndrome de lisis tumoral**

Se ha informado infrecuentemente 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 no 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 clínicos, controlados y aleatorios. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con ibrutinib.

### **Interacciones medicamentosas**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

### **Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib**

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

#### Inhibidores potentes de CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumento 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 la comida, la administración concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4 (voriconazol) aumento la  $C_{max}$  6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes de la 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 disminuir la dosis de **IBRULEU®** a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente **IBRULEU®** (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta 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 las comidas, la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumenta la  $C_{max}$  3,4 veces y el AUC 3 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej.: fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona), se debe disminuir la dosis de **IBRULEU®** 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 según sea necesario.

#### Inhibidores leves del CYP3A4

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves de la 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 ( $C_{max}$  y AUC) al ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con **IBRULEU®**, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4.

#### **Sustancias que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.**

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

La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, disminuyó la  $C_{max}$  y AUC del ibrutinib en un 92% y 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 disminuir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción de la 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 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 antes de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días. No hay evidencia de que la  $C_{max}$  más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumenten el pH del estómago (p. ej.: los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos de registro.

### **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 del cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhibe 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 del 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, dos semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrol), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato CYP2B6 bupropión.

### **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 linfóide 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  $\geq 100$  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  $\geq 100$  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  $\geq 40$  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).

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).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil /anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, ibrutinib, puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras estén tomando **IBRULEU®** 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 **IBRULEU®**.

#### Embarazo

No se debe utilizar **IBRULEU®** 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 **IBRULEU®**.

#### 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, 16 mg/kg/día). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de ibrutinib sobre la fertilidad.

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

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

Se han 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**

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron ( $\geq 20\%$ ): 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 o 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.552 pacientes tratados con ibrutinib en ensayos clínicos. Los pacientes que recibieron tratamiento en los estudios clínicos con diagnóstico de LCM recibieron una dosis de ibrutinib de 560 mg una vez al día y los pacientes tratados para LLC y MW recibieron 420 mg de ibrutinib por día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos fueron tratados con ibrutinib hasta progresión de enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo. La mediana de duración del tratamiento, en promedio, fue de 17,4 meses. La mediana de duración de la terapia fue de 18,2 meses (hasta 52 meses) para la LLC, en la LCM fue de 11,7 meses (hasta 28 meses) y en la MW de 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 pos-comercialización 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.

**Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia pos-comercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B<sup>1</sup>**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Neumonía <sup>2,4</sup>	14	8
		Infección de las vías respiratorias altas	20	1
		Infección cutánea <sup>2</sup>	15	3
	Frecuentes	Septicemia <sup>2,4</sup>	4	3
		Infección de las vías urinarias	9	2
		Sinusitis <sup>2</sup>	10	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas <sup>2</sup>	< 1	0
		Infecciones por pneumocystis <sup>2,4</sup>	1	<1
		Infecciones por aspergillus <sup>2</sup>	<1	<1
Reactivación de la hepatitis B <sup>4,5</sup>		<1	<1	
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma <sup>2</sup>	6	1
		Carcinoma de células basales	4	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
		Tumores de la	Muy frecuentes	Neutropenia <sup>2</sup>

sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia <sup>2</sup>	32	9
		Linfocitosis <sup>2</sup>	19	14
	Frecuentes	Neutropenia febril Leucocitosis	4 5	4 4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológicos	Frecuentes	Enfermedad del intersticio pulmonar <sup>2, 4</sup>	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso central	Muy frecuentes	Mareo Cefalea	12 19	<1 1
	Frecuentes	Neuropatía periférica <sup>2</sup>	8	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebro vascular <sup>4</sup> Accidentes isquémico transitorio	<1 <1	<1 <1
	Raras	Ictus isquémico <sup>4</sup>	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo <sup>3</sup>	<1	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca <sup>2,4</sup>	2	1
		Fibrilación auricular	7	4
		Taquicardia ventricular <sup>2,4</sup>	1	<1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia <sup>2,4</sup>	32	1
		Hematomas <sup>2</sup>	25	1
		Hipertensión <sup>2</sup>	18	8
	Frecuentes	Epistaxis Petequias	8 6	<1 0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural <sup>4</sup>	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	42	3
		Vómitos	14	1
		Estomatitis <sup>2</sup>	14	1
		Nauseas	28	1
		Estreñimiento	16	<1
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática <sup>2, 4</sup>	<1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema <sup>2</sup>	35	3
	Frecuentes	Urticaria	1	<1
		Eritema	2	0
		Onicoclasia	3	0
	Poco frecuentes	Angioedema Paniculitis <sup>2</sup> Dermatosis neutrofílicas <sup>2</sup>	<1 <1 <1	<1 <1 <1
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida		
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	20	2
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculo esquelético <sup>2</sup>	37	3
Trastornos generales y	Muy frecuentes	Pirexia	22	1
		Edema periférico	18	1

alteraciones en el lugar de administración				
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre	11	<1

1. Las frecuencias se redondean al entero más cercano
2. Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento
3. En algunos casos asociado con pérdida de visión
4. Incluye acontecimientos con desenlace mortal
5. Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección

### **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. Estas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, edema y artralgia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a disminuir la dosis.

#### Pacientes de edad avanzada

El 52% de los 1.552 pacientes tratados con ibrutinib eran de 65 o más años. Las reacciones adversas de neumonía grado 3 o mayor (12% de los pacientes  $\geq 65$  años frente al 5% de los pacientes  $< 65$  años) y trombocitopenia (12% de los pacientes  $\geq 65$  años frente al 6% de los pacientes  $< 65$  años), 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, tratados con ibrutinib. La mediana de duración de la terapia para LLC fue de 51 meses (rango 0,2 a 98 meses), con el 70% y 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango 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); 9% (año 4-5); la incidencia global durante el periodo de 5 años fue del 11%.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con ibrutinib. En el estudio de fase 1 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 (ASAT y ALAT). 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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Envase conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT

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

*Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted observar.*

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 59.308

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

Código:

Fecha de última revisión:

**BIOPROFARMA BAGO S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com](http://www.bioprofarma-bago.com)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-46916228- BIOPROFARMA - Prospectos - Certificado N59.308.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.07 13:05:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.07 13:05:43 -03:00