



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

9 4 4 0

BUENOS AIRES, 11 NOV 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-12247-14-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Janssen Cilag Argentina S.A. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional de una nueva especialidad medicinal denominada IMBRUVICA/ IBRUTINIB, indicada para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Células del Manto (MCL) y Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**9 4 4 0**

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la referida Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos el artículo 9 de la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor".

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9440

tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en efecto, a fojas 2239/2253 del expediente aludido, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación Farmacéutica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco-dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de Farmacología Clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**9 4 4 0**

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en noviembre de 2013 bajo un sistema de aprobación acelerada, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio en julio de 2014.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 2255/2257 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT Nº 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal IMBRUVICA/IBRUTINIB.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **9 4 4 0**

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto Nº 1490/92, las prescripciones de la Ley Nº 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA IBRUTINIB y los alcances de la autorización conferida por Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT Nº 4622/12, al producto IMBRUVICA/IBRUTINIB.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es indispensable completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgo que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 524/1526.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) una vez por año, el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas correspondientes debiendo contener: información sobre eficacia y efectividad terapéutica, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento IMBRUVICA/IBRUTINIB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**9 4 4 0**

que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento Informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, han tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" 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 IMBRUVICA y nombre genérico IBRUTINIB, la que será importada a la República Argentina por Janssen Cilag Argentina S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

**9 4 4 0**

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" Y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha del Certificado autorizante .

ARTICULO 6º: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar la documentación pertinente, a saber: los resultados del seguimiento de los pacientes, de la eficacia, la efectividad y la seguridad de la especialidad medicinal IMBRUVICA/IBRUTINIB durante el año de vigencia del registro, con una antelación de tres meses previo a su vencimiento.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta

  
LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**9 4 4 0**

Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, en los términos del artículo 8° de la Ley N° 16.463.

ARTICULO 8°: Establécese que Janssen Cilag Argentina S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), aprobado por la Dirección de Registro y Evaluación de Medicamentos (DERM) y actualizar anualmente el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9°: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 10°: Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11°: Regístrese. Inscribábase en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la

LV





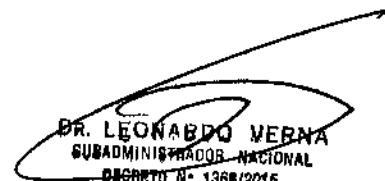
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **9 4 4 0**

Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-12247-14-9

**9 4 4 0**

  
DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1366/2016  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **9 4 4 0**

Nombre comercial: IMBRUVICA.

Nombre/s genérico/s: IBRUTINIB.

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG ARGENTINA S.A.

Domicilio Legal: Mendoza 1259 C.A.B.A.

Elaborador: CATALENT CTS, LLC 10245 HICKMAN MILLS DRIVE, MO 64137  
KANSAS CITY, ESTADOS UNIDOS.

Acondicionamiento Primario y Secundario: ANDERSON BRECON INC., 4545  
ASSEMBLY DRIVE, IL 61109 RPCKFORD, ESTADOS UNIDOS.

Acondicionamiento Primario y Secundario alternativo: JANSSEN CILAG ARGENTINA  
S.A. Ruta 8, km 63.5 Pilar, Buenos Aires.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: JANSSEN CILAG ARGENTINA  
S.A., Ruta 8, km 63.5 Pilar, Buenos Aires.

Origen del producto: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS/SUIZA/BELGICA.

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

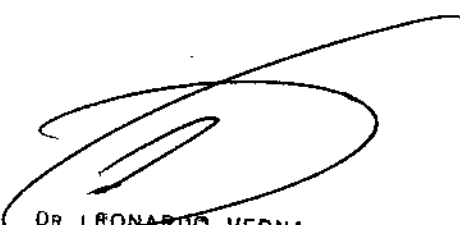
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulos envase primario: fs. 155

Rotulo envase secundario: 158 a 159

Prospecto fs. 164 a 184



DR LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.

155



**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase primario**

**9 4 4 0**

**1 1 NOV 2015**

**IMBRUVICA**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
Cápsulas

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Estadounidense

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

Envase conteniendo 90 cápsulas.\*

Almacenar entre 20°C a 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en el envase original.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**\*NOTA:** Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 120 cápsulas.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N° 11414

**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase secundario**

**9440**

**IMBRUVICA**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
Cápsulas

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Estadounidense  
Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib	140	mg
Excipientes:		
Celulosa microcristalina	151.4	mg
Croscarmelosa sódica	23.0	mg
Lauril sulfato de sodio	14.0	mg
Estearato de magnesio	1.6	mg

**Presentación:** envase conteniendo 90 cápsulas.\*

**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.

**Condiciones de Almacenamiento:**

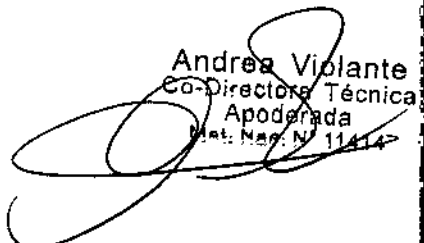
Almacenar entre 20°C a 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en el envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414

Elaborado en Catalent CTS, LLC,  
10245 Hickman Mills Drive,  
Kansas City, MO 64137  
Estados Unidos

9 4 4 0

Empacado en AndersonBrecon Inc.  
4545 Assembly Drive  
Rockford, IL 61109  
Estados Unidos

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

\*NOTA: Mismo texto para la presentación de envase conteniendo 120 cápsulas.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat: N° N° 11414

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**IMBRUVICA**  
**IBRUTINIB 140 mg**

**9 4 4 0**

Cápsulas

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Estadounidense

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 151.4 mg

Croscarmelosa sódica 23.0 mg

Lauril sulfato de sodio 14.0 mg

Estearato de magnesio 1.6 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.

**INDICACIONES**

**Linfoma de células del manto**

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (MCL, *por sus siglas en inglés*) que recibieron al menos un tratamiento previo. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. No se ha establecido una mejora en la supervivencia ni en los síntomas relacionados con la enfermedad. La aprobación continua de esta indicación puede ser estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios [*ver Estudios Clínicos*].

Andrea Violante  
26-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414  
Página 1 de 21

### Leucemia linfocítica crónica

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL, *por sus siglas en inglés*) que recibieron al menos un tratamiento previo [ver Estudios Clínicos].

### Leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p

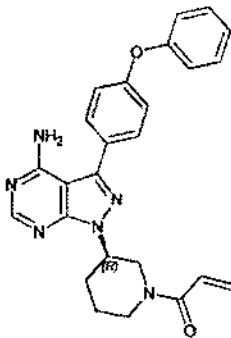
IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL, *por sus siglas en inglés*) con delección del cromosoma 17p [ver Estudios clínicos].

9 4 4 0

### DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es libremente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

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



IMBRUVICA (ibrutinib) cápsulas para administración oral se suministran en forma de cápsulas que contienen 140 mg de ibrutinib como principio activo.

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de protein quinasa. Código ATC: L01XE27.

### 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

Andrea Violante página 2 de 21  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



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.

**9 4 4 0**

### **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).

### **Farmacocinética**

#### Absorción

Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de  $T_{max}$  de 1 a 2 horas. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC observado en pacientes con 560 mg es (media  $\pm$  desviación estándar) de  $953 \pm 705$  ng  $\cdot$  h/ml y en pacientes con 420 mg es de  $680 \pm 517$  ng  $\cdot$  h/ml. La administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 veces la exposición de ibrutinib en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.

#### 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 de 50 a 1000 ng/ml. El volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{d,ss}/F$ ) es de aproximadamente 10000 litros.

#### Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450, CYP3A, y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibidora hacia BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

#### Eliminación

La depuración aparente ( $CL/F$ ) es de aproximadamente 1000 l/h. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de [ $^{14}$ 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 inalterado representó aproximadamente el 1 % del producto radiomarcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

Edad

La edad (37 a 84 años) no altera la depuración sistémica de ibrutinib.

9 4 4 0

Sexo

El sexo no altera la depuración sistémica de ibrutinib.

Insuficiencia renal

Ibrutinib no se elimina significativamente por vía renal; la excreción urinaria de los metabolitos es < 10 % de la dosis. La depuración de creatinina > 25 ml/min no tuvo ninguna influencia sobre la exposición a IMBRUVICA. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 25 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. No se han finalizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos farmacocinéticos preliminares de un ensayo en curso realizado en pacientes con insuficiencia hepática indican que la exposición de ibrutinib es aproximadamente 6 veces mayor en los sujetos (N = 3) con insuficiencia hepática moderada (Child- Pugh B) en comparación con las exposiciones medias observadas en los ensayos con voluntarios sanos.

Interacciones medicamentosas*Administración concomitante de ibrutinib e inhibidores de CYP3A*

En un ensayo de diseño secuencial de 18 voluntarios sanos, se administró una dosis única de 120 mg de IMBRUVICA como único agente en el Día 1 y una dosis única de 40 mg de IMBRUVICA en el día 7 en combinación con 400 mg de ketoconazol (administrado diariamente los días 4 - 9). El ketoconazol aumentó 29 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  de ibrutinib normalizada con la dosis y 24 veces el AUC. Las simulaciones que emplean modelos farmacocinéticos basados fisiológicamente (PBPK, *por sus siglas en inglés*) sugieren que los inhibidores moderados de CYP3A (diltiazem y eritromicina) pueden aumentar 6 a 9 veces el AUC de ibrutinib en condiciones de ayuno.

*Administración concomitante de ibrutinib e inductores de CYP3A*

Los datos farmacocinéticos de un ensayo especializado de interacción medicamentosa indicaron que la rifampicina (un inductor potente de CYP3A) puede disminuir más de 13 y 10 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC de ibrutinib. Las simulaciones que usan PBPK sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir hasta 3 veces el AUC de ibrutinib.

*Administración concomitante de ibrutinib con sustratos de CYP*

Los estudios in vitro indicaron que es poco probable que ibrutinib ( $I/K_i < 0,07$  utilizando  $C_{m\acute{a}x}$  media con 560 mg) y PCI- 45227 ( $I/K_i < 0,03$ ) a dosis clínicas sean inhibidores de alguna CYP mayor. Tanto ibrutinib como PCI- 45227 son inductores débiles de isoenzimas del CYP450 in vitro.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. No. N. 11414

*Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de los transportadores*

Los estudios in vitro indican que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína **9440** (4 g<sub>s</sub>). Ibrutinib sistémico es poco probable que sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ( $[I]_1/K_i < 0,1$ ). Sin embargo, puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp en el tracto gastrointestinal debido a concentraciones locales más altas después de una dosis oral. La administración concomitante por vía oral de sustratos de P-gp con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina) y IMBRUVICA puede aumentar su concentración en sangre.

**TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con ibrutinib.

Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratones con dosis de hasta 2000 mg/kg.


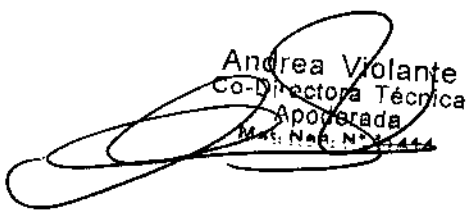
No se han realizado estudios de fertilidad con ibrutinib en animales. En los estudios toxicológicos generales realizados en ratas y perros, ibrutinib administrado por vía oral no produjo efectos adversos sobre los órganos reproductores.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

**Linfoma de células del manto**

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con MCL que habían recibido al menos un tratamiento previo se evaluó en un ensayo de rótulo abierto, multicéntrico, de brazo único con 111 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 68 años (rango, 40-84 años), el 77% fueron varones y el 92 % caucásicos. Al inicio del estudio, el 89% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 3 (rango, 1 a 5 tratamientos), incluyendo el 11 % con trasplante previo de células madre. Al inicio del estudio, el 39 % de los sujetos, tenían al menos un tumor  $\geq 5$  cm, el 49% tenía afectada la médula ósea, y el 54% tenía una afectación extranodal en el momento de la selección.

IMBRUVICA se administró por vía oral a 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional (IWG, *por sus siglas en inglés*) revisado para los criterios de linfoma no Hodgkin (NHL). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por el investigador. Las respuestas a IMBRUVICA se muestran en la Tabla 1.

   
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
M.M.S. NAB. N. 1444

**Tabla 1: Tasa de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR) según la evaluación del investigador en pacientes con linfoma de células del manto**

	Total (N=111)
ORR (%)	65,8
IC del 95% (%)	(56,2 - 74,5)
CR (%)	17,1
PR (%)	48,6
Mediana de la DOR en meses, IC del 95%	17,5 (15,8 - NR)

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa, PR = respuesta parcial; NR = no alcanzado

Un Comité de Revisión Independiente (IRC, *por sus siglas en inglés*) realiza la lectura e interpretación en forma independiente de imágenes por resonancia magnética. La revisión del IRC demostró un ORR del 69%.

El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1,9 meses.

### Linfocitosis

Después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA ocurrió un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir,  $\geq 50\%$  de aumento desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5000/mcl) en el 33 % de los pacientes del estudio de MCL. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante las primeras semanas de tratamiento con IMBRUVICA y se resuelve en una mediana de 8 semanas.

### Leucemia linfocítica crónica

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con CLL que habían recibido al menos un tratamiento previo se evaluó en un ensayo no controlado y en un ensayo controlado aleatorizado.

#### Estudio 1

Se realizó un ensayo abierto y multicéntrico en 48 pacientes con CLL previamente tratados. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 37 a 82 años), el 71% fueron varones y el 94%, caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 4 (rango, 1 a 12 tratamientos). Al inicio del estudio, el 46 % de los sujetos tenían al menos un tumor  $\geq 5$  cm.

IMBRUVICA se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la ORR y la DOR de acuerdo con una versión modificada de los criterios del Taller Internacional sobre CLL. La ORR fue del 58,3% (IC del 95%: 43,2%, 72,4%), todas respuestas parciales. Ninguno de los

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Med. Res. N° 1444

pacientes alcanzó una respuesta completa. La DOR varió de 5,6 a 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DOR.

9740

## Estudio 2

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de Fase 3 de IMBRUVICA versus ofatumumab en pacientes con CLL o SLL tratados previamente. Los pacientes (n=391) se aleatorizaron 1:1 para recibir 420 mg de IMBRUVICA una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o para recibir ofatumumab con una dosis inicial de 300 mg, seguida por una dosis semanal de 2000 mg una semana después por 7 dosis y luego cada 4 semanas por 4 dosis adicionales. Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab se cambiaron a IMBRUVICA después de la progresión. La mediana de edad fue de 67 años (rango de 30 a 88 años), el 68% fueron varones y el 90% fueron caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El estudio reclutó a 373 pacientes con CLL y a 18 pacientes con SLL. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 91 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 2 (rango de 1 a 13 tratamientos). Al inicio del estudio, el 58 % de los sujetos tenía al menos un tumor  $\geq 5$  cm. El 32% de los pacientes tenía delección del cromosoma 17p.

La supervivencia libre de progresión (PFS, *por sus siglas en inglés*) evaluada por un comité de revisión independiente (IRC) de acuerdo con los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 78% en el riesgo de muerte o progresión. El análisis de la supervivencia global (OS, *por sus siglas en inglés*) demostró una reducción estadísticamente significativa del 57% en el riesgo de muerte de pacientes en el grupo de IMBRUVICA. Los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestran en la Tabla 2 y las curvas de Kaplan-Meier para PFS y OS se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

**Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 2**

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzado	8,1 meses
	HR=0,22 [IC del 95%: 0,15; 0,32]	
Supervivencia global <sup>a</sup>	HR=0,43 [IC del 95%: 0,24; 0,79]	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup>	42,6%	4,1%

<sup>a</sup> Mediana de OS no alcanzada en ningún grupo

<sup>b</sup> Evaluada por el IRC. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

HR = cociente de riesgos

Andrea Viofante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º 31414

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión (población con intención de tratar) en el Estudio 2

9440

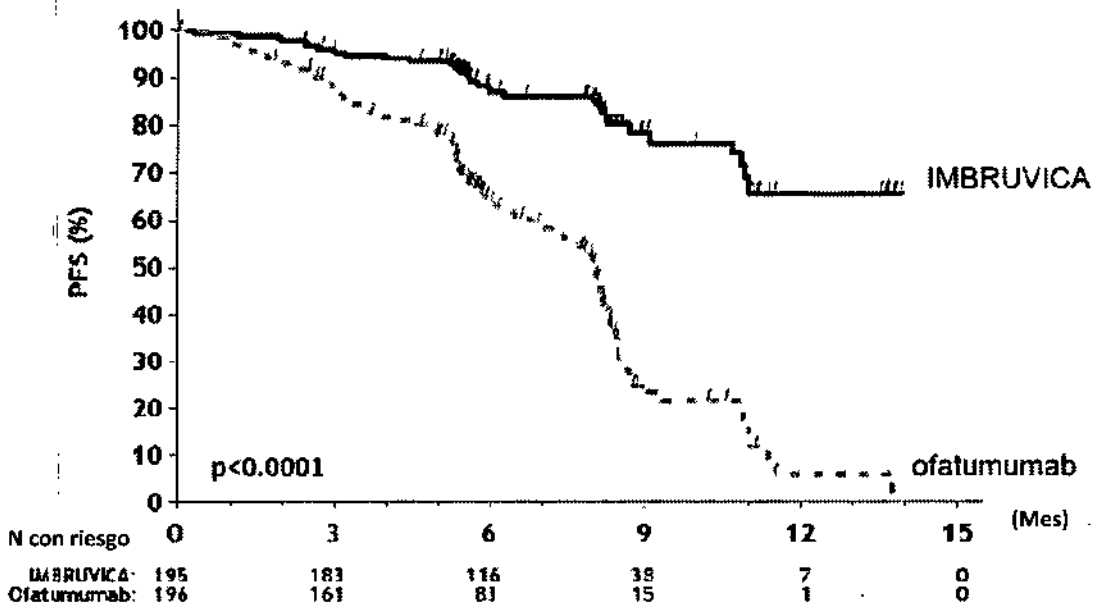
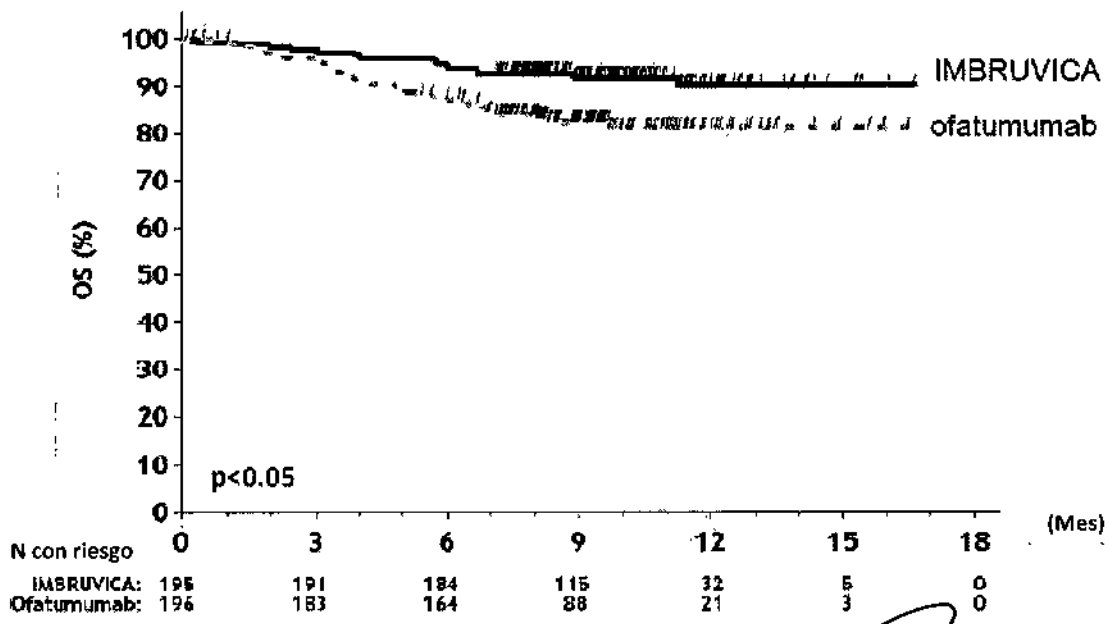



Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global (población con intención de tratar) en el Estudio 2




  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Neg. N° 11313

**CLL con delección cromosoma 17p (del 17p CLL)**

El Estudio 2 incluyó 127 pacientes con CLL con delección del cromosoma 17p. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 30 a 84 años), el 62% fueron varones y el 88% fueron caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El IRC evaluó la PFS y la ORR. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia para CLL con delección del cromosoma 17p.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con CLL con delección del cromosoma 17p**

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=63	Ofatumumb N=64
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzado	5,8 meses
	HR=0,25 [IC del 95%: 0,14; 0,45]	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	47,6%	4,7%

<sup>a</sup> Evaluada por el IRC. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

HR = cociente de riesgos

**Linfocitosis**

Después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento ≥ 50% con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5.000/mcl) ocurrió en el 77 % de los pacientes del estudio de CLL. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de tratamiento con IMBRUVICA y se resuelve en una mediana de 23 semanas (rango de 1 a 104+ semanas).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Lineamientos sobre la posología**

Administrar IMBRUVICA por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. Trague las cápsulas enteras con agua. No las abra, rompa, ni mastique.


**Dosis**

**Linfoma de células del manto**

La dosis recomendada de IMBRUVICA para tratar el MCL es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

**Leucemia linfocítica crónica**

La dosis recomendada de IMBRUVICA para tratar el CLL es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. NAE. N° 12714

### Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

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

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

Aparición de la toxicidad	Modificación de la dosis para MCL luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg	Modificación de la dosis para CLL luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios
Cuarta	Suspender IMBRUVICA	Suspender IMBRUVICA

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

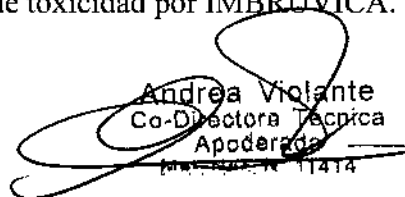
Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A y considerar agentes alternativos con una menor inhibición de la enzima.

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

En caso de administrar un inhibidor moderado de la enzima CYP3A, reducir la dosis de IMBRUVICA a 140 mg (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil, productos a base de pomelo y ciprofloxacina) [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Se recomienda monitorear de cerca a los pacientes que reciban concomitantemente inhibidores fuertes y moderados de CYP3A por signos de toxicidad por IMBRUVICA.



  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 11414



### **Dosis omitida**

En caso de omitirse una dosis de IMBRUVICA a la hora programada, se puede administrar la dosis tan pronto como sea posible ese mismo día, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de IMBRUVICA para compensar una omisión de dosis.

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Hemorragias**

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

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

Es posible que IMBRUVICA aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes.

Se debe considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia [ver *Estudios clínicos*].

#### **Infecciones**

Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales con el tratamiento de IMBRUVICA. El 25% de los pacientes con MCL y el 26% de los pacientes con CLL padecieron infecciones de Grado 3 o mayores según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE, *por sus siglas en inglés*) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, *por sus siglas en inglés*) [ver *Reacciones Adversas*]. Monitorear a los pacientes por fiebre e infecciones y evaluar inmediatamente.

#### **Citopenias**

Se informaron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (rango, 26 a 29%), trombocitopenia (rango, 10 a 17%) y anemia (rango, de 0 a 9%) en pacientes con tratados con IMBRUVICA. Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nro. N° 11474

**Fibrilación auricular**

Se produjeron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9%) en pacientes tratados con IMBRUVICA, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas arrítmicos (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. Si la fibrilación auricular persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con IMBRUVICA y la modificación de la dosis [ver Posología y modo de administración].

**Segundas neoplasias malignas primarias**

Se informaron otras neoplasias malignas (rango de 5% a 10%), incluidos carcinomas (rango de 1 a 3%) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango de 4 a 8%).

**Toxicidad embriofetal**

De acuerdo con los hallazgos en animales, IMBRUVICA puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Ibrutinib provocó malformaciones en ratas con exposiciones de 14 veces las informadas en pacientes con MCL y 20 veces las informadas en pacientes con CLL que recibieron la dosis de ibrutinib de 560 mg por día y de 420 mg por día, respectivamente. Se observó una disminución de peso en el feto con exposiciones más bajas. Debe advertirse a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman IMBRUVICA. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los posibles peligros que puede padecer el feto [ver Uso en Poblaciones Específicas].

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

**Inhibidores de CYP3A**

En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la C<sub>max</sub> y 24 veces el AUC de ibrutinib. La dosis más alta de ibrutinib que se evaluó en ensayos clínicos fue de 12,5 mg/kg (dosis efectivas de 840 a 1400 mg) administrada durante 28 días con valores de AUC de dosis única de 1445 ± 869 ng • h/ml, que es aproximadamente 50 % mayor que las exposiciones en estado estacionario observado en la dosis más alta indicada (560 mg).

Evitar la administración concomitante de IMBRUVICA con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A. Para los inhibidores potentes del CYP3A utilizados a corto plazo (por ej., antifúngicos y

   
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º 11414

9440

antibióticos durante 7 días o menos, por ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina), considerar la suspensión del tratamiento con IMBRUVICA durante la duración del uso de inhibidores. Evitar inhibidores potentes de CYP3A que se necesitan crónicamente. Si se debe utilizar un inhibidor moderado CYP3A, reducir la dosis de IMBRUVICA. Los pacientes que toman inhibidores concomitantes fuertes o moderados de CYP3A4 deben ser monitoreados más de cerca por signos de toxicidad con IMBRUVICA [ver Posología y modo de administración].

Evitar el pomelo y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento IMBRUVICA ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A [ver Posología y modo de administración y Farmacología clínica].

**Inductores de CYP3A**

La administración de IMBRUVICA con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó aproximadamente 13 veces la C<sub>máx</sub> y 10 veces el AUC de ibrutinib.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menos inducción de CYP3A [ver Farmacología clínica].

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**Embarazo**

Embarazo categoría D [ver Advertencias y precauciones].

*Resumen de los riesgos*

Según los hallazgos en animales, IMBRUVICA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza IMBRUVICA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando IMBRUVICA, se debe informar a la paciente sobre el posible peligro para el feto.

*Datos de animales*

Ibrutinib se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Una dosis de 80 mg/kg/día de ibrutinib se asoció con malformaciones viscerales (corazón y los grandes vasos) y aumento de la pérdida posterior a la implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en animales es de aproximadamente 14 veces la exposición (AUC) en pacientes con MCL y 20 veces la exposición en pacientes con CLL diarios que reciben la dosis de 560 mg y 420 mg diarios, respectivamente. Ibrutinib La dosis de 40 mg/kg/día o mayor de ibrutinib se asoció con una disminución en el peso fetal. La dosis de 40 mg/kg/día en animales es de aproximadamente 6 veces la exposición (AUC) en pacientes con MCL que reciben la dosis de 560 mg diarios.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Moderna  
Moderna, N. 11111

9440

**Madres lactantes**

No se sabe si ibrutinib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves de IMBRUVICA en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes pediátricos.

**Uso geriátrico**

De los 111 pacientes tratados por MCL, el 63% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Los eventos adversos cardíacos (fibrilación auricular e hipertensión), infecciones (neumonía y celulitis) y eventos gastrointestinales (diarrea y deshidratación) fueron más frecuentes entre los pacientes de edad avanzada.

De los 391 pacientes aleatorizados en el Estudio 2, el 61% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los grupos de edad. Los eventos adversos de grado 3 o más ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA (61% de los pacientes de 65 años y mayores frente al 51% de los pacientes menores).

**Insuficiencia renal**

Menos del 1 % de ibrutinib se excreta por vía renal. La exposición de ibrutinib no se ve alterada en pacientes con depuración de creatinina (CLcr ) > 25 ml / min. No existen datos de pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 25 ml/min) o de pacientes que reciben diálisis [ver *Farmacología clínica*].

Andrea Violante  
Ca Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º. N° 114

### **Insuficiencia hepática**

Ibrutinib se metaboliza en el hígado y se esperan aumentos significativos de la exposición de ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con niveles de aspartato aminotransferasa (AST/SGOT) o alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)  $> 3,0$  veces el límite superior de lo normal (ULN, *por sus siglas en inglés*) se excluyeron de los ensayos clínicos con IMBRUVICA. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de IMBRUVICA en pacientes con insuficiencia hepática inicial [ver *Farmacología clínica*].

### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman IMBRUVICA ya que IMBRUVICA puede causar daño fetal [ver *Uso en poblaciones específicas*].

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hemorragias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Infecciones [ver *Advertencias y precauciones*].
- Citopenias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Fibrilación auricular [ver *Advertencias y precauciones*].
- Segundas neoplasias malignas primarias [ver *Advertencias y precauciones*].

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

### **Linfoma de células del manto**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en un ensayo clínico que incluyó 111 pacientes con MCL tratados previamente con 560 mg al día, con una duración media del tratamiento de 8,3 meses.

Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia ( $\geq 20$  %) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias altas, náuseas, moretones, disnea, estreñimiento, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (véanse las Tablas 4 y 5).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de grado 3 ó 4 ( $\geq 5$  %) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel.

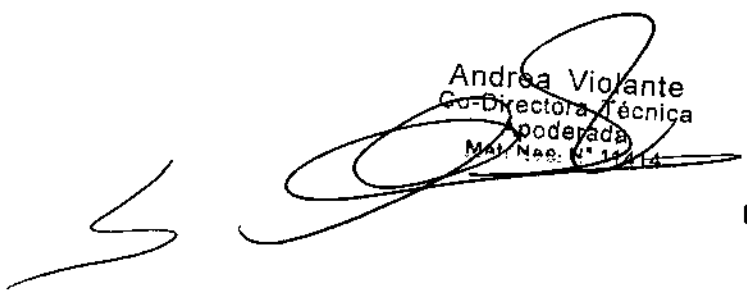
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N°: N° 1414

Se observaron casos de insuficiencia renal mortales y graves con el tratamiento con IMBRUVICA. El 9% de los pacientes experimentó aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

En la Tabla 4 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa  $\geq 10\%$  en el estudio de MCL (N = 111) que empleó 560 mg diarios de IMBRUVICA como agente único.

**Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con linfoma de células del manto (N = 111)**

Clasificación por sistema y órgano	Término preferente	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	51	5
	Náuseas	31	0
	Estreñimiento	25	0
	Dolor abdominal	24	5
	Vómitos	23	0
	Estomatitis	17	1
	Dispepsia	11	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias altas	34	0
	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	7
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis	13	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Pirexia	18	1
	Astenia	14	3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Moretones	30	0
	Erupción cutánea	25	3
	Petequias	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético	37	1
	Espasmos musculares	14	0
	Artralgia	11	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	27	4
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	12	4
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	14	0
	Dolor de cabeza	13	0



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Módulo de  
Med. Nac. C\* 12214

9440

**Tabla 5: Disminución emergente\* del tratamiento de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con MCL (N = 111)**

	Porcentaje de pacientes (N=111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de las plaquetas	57	17
Disminución de los neutrófilos	47	29
Disminución de la hemoglobina	41	9

\* Basado en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas

Diez pacientes (9 %) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en el ensayo (N = 111). La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1,8 %). Las reacciones adversas que produjeron una reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes.

Los pacientes con MCL que desarrollaron linfocitosis mayor a 400.000/mcl han tenido hemorragia intracraneal, letargo, inestabilidad de la marcha y dolor de cabeza. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en la fase de progresión de la enfermedad.

El 40% de los pacientes tuvo niveles elevados de ácido úrico en el estudio, incluyendo 13% con valores superiores a 10 mg/dl. Se informó la reacción adversa de hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

### **Leucemia linfocítica crónica**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en un ensayo clínico abierto (Estudio 1) que incluyó 48 pacientes con CLL tratados previamente y en un ensayo clínico aleatorizado (Estudio 2) que incluyó 391 pacientes aleatorizados con CLL o SLL tratados previamente.

Las reacciones adversas más frecuentes en el Estudio 1 y el Estudio 2 ( $\geq 20$  %) fueron trombocitopenia, neutropenia, diarrea, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, infección de las vías respiratorias altas, erupción cutánea, náuseas y pirexia.

Aproximadamente el 5% de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en el Estudio 1 y el Estudio 2 suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas, incluyendo infecciones, hematomas subdurales y diarrea. Aproximadamente el 6% de los pacientes sufrió eventos adversos que produjeron una reducción de la dosis.

### **Estudio 1**

En la Tabla 6 y la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa  $\geq 10$  % en el estudio de CLL (N = 48) que empleó 420 mg diarios de IMBRUVICA como agente único.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apostada  
Méd. N.º 11414

Tabla 6: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (N = 48) en el Estudio 1

Clasificación por sistema y órgano	Término preferente	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	63	4
	Constipación	23	2
	Náuseas	21	2
	Estomatitis	21	0
	Vómitos	19	2
	Dolor abdominal	15	0
	Dispepsia	13	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	48	2
	Sinusitis	21	6
	Infecciones de la piel	17	6
	Neumonía	10	8
	Infección de las vías urinarias	10	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	31	4
	Pirexia	25	2
	Edema periférico	23	0
	Astenia	13	4
	Escalofríos	13	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	54	2
	Erupción cutánea	27	0
	Petequias	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	19	0
	Dolor bucofaringeo	15	0
	Disnea	10	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	27	6
	Artralgia	23	0
	Espasmos musculares	19	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	21	0
	Dolor de cabeza	19	2
	Neuropatía periférica	10	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	17	2
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Segundas neoplasias malignas*	10*	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Laceraciones	10	2
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	10	0
	Insomnio	10	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	17	8

\* Se produjo la muerte de un paciente debido a sarcoma histiocítico

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Met. Nec. N° 11414



**Tabla 7: Disminución emergente del tratamiento\* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con CLL (N = 48)**

	Porcentaje de pacientes (N=48)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de las plaquetas	71	10
Disminución de los neutrófilos	54	27
Disminución de la hemoglobina	44	0

\* Basado en las mediciones según criterios del IWCLL [International Workshop on CLL (*Taller Internacional sobre leucemia linfocítica crónica*)] y las reacciones adversas.

### Estudio 2

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 8 y 9 reflejan la exposición de IMBRUVICA con una mediana de duración de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una mediana de duración de 5,3 meses en el Estudio 2.

**Tabla 8: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  informadas en el Estudio 2**

Clasificación por sistema y órgano - Término ADR (reacción adversa al medicamento)	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	48	4	18	2
Náusea	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Constipación	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga	28	2	30	2
Pirexia	24	2	15	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas	16	1	11	2
Neumonía*	15	10	13	9
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	24	3	13	0
Petèquia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0

Andrea Violante

Co-Directora Técnica

Apoderada

Mat. Nac. N° 1414

Página 19 de 21

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Contusión	11	0	3	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	10	0	3	0

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR. La clasificación por sistema y órgano y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en grupo de IMBRUVICA.

\* Incluye múltiples términos ADR

**Tabla 9: Disminución emergente del tratamiento\* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en el Estudio 2**

	IMBRUVICA (n=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de los neutrófilos	51	23	57	26
Disminución de las plaquetas	52	5	45	10
Disminución de la hemoglobina	36	0	21	0

\* Basado en las mediciones de laboratorio según criterios del IWCLL [International Workshop on CLL (Taller Internacional sobre leucemia linfocítica crónica)]

## **SOBREDOSIS**

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**

Las cápsulas de color blanco opaco se encuentran disponibles en envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
A. Poderada  
Mat. Nac. N° 11414

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar los frascos a temperatura ambiente de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C. Conservar en el envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado en Catalent CTS, LLC,

10245 Hickman Mills Drive,

Kansas City, MO 64137

Estados Unidos

Empacado en AndersonBrecon Inc.

4545 Assembly Drive

Rockford, IL 61109

Estados Unidos

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

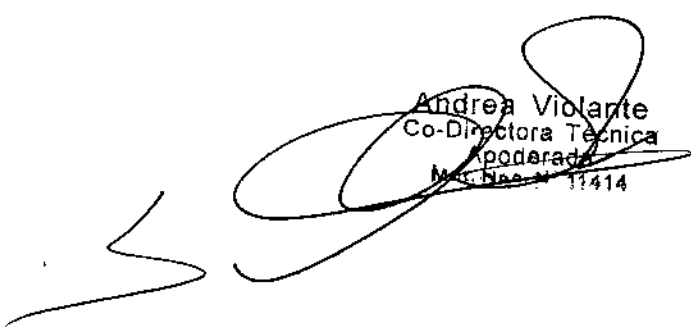
ARGENTINA

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Co-desarrollado con Pharmacyclics

© Pharmacyclics 2014

© Janssen 2014



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Acreditada  
Mat. Nac. N° 11414



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012247-14-9

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **9440**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IMBRUVICA.

Nombre/s genérico/s: IMBRUTINIB.

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG ARGENTINA S.A.

Domicilio Legal: Mensoz 1259, C.A.B.A.

Elaborador: CATALENT CTS, LLC 10245 HICKMAN MILLS DRIVE, MO 64137  
KANSAS CITY, ESTADOS UNIDOS.

Acondicionamiento Primario y Secundario: ANDERSON BRECON INC., 4545  
ASSEMBLY DRIVE, IL 61109 RPCKFORD, ESTADOS UNIDOS.

Acondicionamiento Secundario alternativo: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.  
RUTA 8, km 63.5 PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM.63.5, PILAR,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS/SUIZA/BELGICA.

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8, KM.63.5, PILAR,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULA.

Nombre Comercial: IMBRUVICA.

Clasificación ATC: L01XE27.

Indicación/es autorizada/s: LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO (MCL) EN PACIENTES QUE RECIBIERON AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO, LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) EN PACIENTES QUE RECIBIERON AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO, LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) CON DELECIÓN DEL CROMOSOMA 17p.

Concentración/es: IBRUTINIB 140 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Ibrutinib 140 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 151.4 mg, Croscarmelosa Sódica 23.0 mg,  
Lauril Sulfato de Sodio 14.0 mg, Estearato de magnesio 1.6 mg.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético – Semisintético.

Vía/s de administración: Oral.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE).

Presentación: Envases conteniendo 90 y 120 cápsulas.

Contenido por unidad: Envases conteniendo 90 y 120 cápsulas.

Período de vida útil: 24 meses.

Forma de conservación: Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C, conservar en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Células del Manto (MCL) y Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p. aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., el Certificado N° **57817**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **11 NOV 2015**, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **9440**

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO - TÉCNICAS Y  
REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Denominación Común Argentina (DCA): IBRUTINIB.

Nombre Comercial: IMBRUVICA.

Concentración/es: 140mg/cápsula.

Forma farmacéutica: CÁPSULA.

Clasificación ATC: L01XE27.

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS - SUIZA - BELGICA.

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Vía/s de administración: Oral.

Período de vida Útil: 24 meses.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Células del Manto (MCL) y Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Informe técnico del plenario de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales:

Indicación: Linfoma de Células del Manto (MCL) y Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) con deleción del cromosoma 17p.

Epidemiología: el linfoma del manto, representa el 2-10% de los linfomas. Su prevalencia se estima en alrededor de 1/25.000, la supervivencia global descrita en la literatura son de 3-5 años.

Tratamientos disponibles: esquemas de quimioterapia para tratar la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) recaída, como por ejemplo la fludarabina, ciclofosfamida, rituximab, ofatumumab.

Linfoma de Células del Manto (MCL): tratamientos aprobados para pacientes recaídos, bertzomib y otros esquemas basados en combinaciones de bendamustina y ARA-C.

Mecanismo de acción: Inhibidor de molécula pequeña de BTK. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de 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. Ibrutinib inhibe la proliferación y la





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato *in vitro*. Se han reportado casos de pacientes que se hacen resistentes al Ibrutinib por mutar la quinasa de Bruton con una sustitución del aminoácido serina en la posición 481 por cisteína impidiendo la unión. No se ha determinado fehacientemente su relación a dosis, posología o duración de tratamiento.

Síntesis de la evaluación realizada por las distintas áreas de la Administración:

En plenario, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, consideró adecuada la presentación del expediente para el registro del producto IMBRUVICA /IBRUTINIB bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

La documentación presentada de acuerdo a la normativa vigente ha sido evaluada en forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

El Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Los estudios de Farmacología Clínica Presentados informan en cuanto al linfoma de células del manto, con este tratamiento no se ha establecido una mejora en la supervivencia ni en los síntomas de la enfermedad y por lo tanto el registro será anual, reevaluándose según los nuevos ensayos confirmatorios y/o el resultado del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES); en cuanto a las



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

otras indicaciones Leucemia Linfocítica Crónica en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo y Leucemia Linfocítica Crónica con delección del cromosoma 17p. los ensayos clínicos demuestran claramente el beneficio del tratamiento.

Los riesgos importantes identificados son: Leucostasis, hemorragia.

Los riesgos potenciales importantes: las posibles interacciones medicamentosas los efectos adversos como anemia, neutropenia, trombocitopenia, infecciones, arritmia cardiaca, eventos adversos gastrointestinales graves, otras neoplasias malignas, hipersensibilidad, teratogenicidad, síndrome de lisis tumoral, trastornos oculares, insuficiencia renal e hipertensión.

Por todo lo expresado se considera una relación beneficio/riesgo aceptable re-evaluable al año de uso.

La documentación aportada para la evaluación Farmacéutica cumplió satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

En cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), fue considerado adecuado por las dos aéreas técnicas que procedieron a su evaluación.

De todo lo anterior surge que por las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, los miembros titulares de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo

LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Condiciones Especiales concluyeron que corresponde la inscripción en el REM del producto IMBRUVICA (IBRUTINIB 140 mg) solicitada por Laboratorio JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

EXPEDIENTE: 1-47-12247-14-7

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **9 4 4 0**

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1369/2015  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Nombre Comercial: IMBRUVICA.

Clasificación ATC: L01XE27

Indicación/es autorizada/s: LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO (MCL) EN PACIENTES QUE RECIBIERON AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO, LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) EN PACIENTES QUE RECIBIERON AL MENOS UN TRATAMIENTO PREVIO, LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA (CLL) CON DELECIÓN DEL CROMOSOMA 17p.

Concentración/es: IBRUTINIB 140 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: Ibrutinib 140 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 151.4 mg, Croscarmelosa Sódica 23.0 mg, Lauril Sulfato de Sodio 14.0 mg, Estearato de magnesio 1.6 mg.

Origen del Producto: Sintético - Semisintético

Vía/s de administración: Oral.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE).

Presentación: Envases conteniendo 90 y 120 cápsulas.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 90 y 120 cápsulas.

LV



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Período de vida útil: 24 meses.


Forma de conservación: Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C, conservar en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Células del Manto (MCL) y Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p., aprobado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE N° 1-47-12247-14-9

DISPOSICIÓN N°: **9 4 4 0**



DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.