



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9189

BUENOS AIRES, 12 AGO. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005728-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente con el agregado de nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada IMBRUVICA / IBRUTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, IBRUTINIB 140 mg, aprobada por Certificado Nº 57.817.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
MR
CS



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9189

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente con la nueva indicación presentado para la Especialidad Medicinal denominada IMBRUVICA / IBRUTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, IBRUTINIB 140 mg, aprobada por Certificado N° 57.817 y Disposición N° 9440/15, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 39 a 125, para los prospectos y de fojas 126 a 140, para la información para el paciente.

VP
M
CS

A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9189

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 9440/15 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 67 y la información para el paciente autorizada por las fojas 126 a 130 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.817 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005728-16-1

DISPOSICIÓN Nº 9189

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ml
CG



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**9189**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.817 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: IMBRUVICA / IBRUTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, IBRUTINIB 140 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 9440/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012247-14-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 9440/15.	Prospectos de fs. 39 a 125, corresponde desglosar de fs. 39 a 67. Información para el paciente de fs. 126 a 140, corresponde desglosar de fs. 126 a 130.-
Nueva indicación	Linfoma de células de manto (MCL) en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo, Leucemia linfocítica crónica (CLL)	Linfoma de células de manto (MCL) en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo, Leucemia linfocítica crónica (CLL)

VP
M
CS

A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

	<p>en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo, Leucemia linfocítica crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p.-</p>	<p>en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo, Leucemia linfocítica crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p. Indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.-</p>
--	---	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.817 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **12 AGO 2016**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-005728-16-1

DISPOSICIÓN N° **9 1 8 9**

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
m
ly

12 AGO. 2016



PROYECTO DE PROSPECTO

IMBRUVICA

IBRUTINIB 140 mg

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 (LCM) que recibieron al menos un tratamiento previo. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede ser estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios [ver Estudios Clínicos].

W
CW

FARRA HUET BING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Leucemia linfocítica crónica

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) [ver Estudios Clínicos].

Leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) con delección del cromosoma 17p [ver Estudios clínicos].

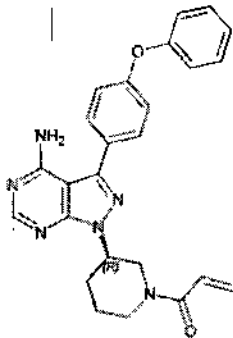
Macroglobulinemia de Waldenström.

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) [ver Estudios clínicos]

DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 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 blancas opacas que contienen 140 mg de ibrutinib como principio activo. Cada cápsula también contiene los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra.

Cada cápsula opaca blanca está marcada con "ibr 140 mg" en tinta negra.



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90 % de ocupación del sitio activo de BTK en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib $\geq 2,5$ mg/kg/día (≥ 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 en estado estacionario (media \pm desviación estándar) observado en pacientes con 560 mg es de 953 ± 705 ng•h/ml y en pacientes con 420 mg es de 680 ± 517 ng•h/ml. 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 administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 a 4 veces la C_{max} y 2 veces el AUC, 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 de distribución (V_d) fue de 683 litros y 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

ME
CS

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 intravenosa fue de 62 y 76 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. Conforme el efecto de primer paso, la depuración oral y aparente es de aproximadamente 2000 y 1000 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. 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 [¹⁴C]-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.

Edad

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

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 (CrCL) > 25 ml/min no tuvo ninguna influencia sobre la exposición a IMBRUVICA. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL <25 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo de insuficiencia hepática, se administró una dosis única de 140 mg de IMBRUVICA en sujetos sin cáncer. El AUC de ibrutinib aumentó 2,7; 8,2 y 9,8 veces, respectivamente en sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6), moderada (n = 10) y grave (n = 8) con respecto a sujetos con función hepática normal. La C_{max} de ibrutinib aumentó 5,2; 8,8 y 7,0 veces, respectivamente en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave con respecto a sujetos con función hepática normal [*ver Uso en poblaciones específicas*]

Interacciones medicamentosas

Administración concomitante de ibrutinib e inhibidores de CYP3A

En un ensayo de diseño secuencial de 18 voluntarios sanos en ayunas, 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_{max} de ibrutinib normalizada con la dosis y

12
C₂

24 veces el AUC. Las simulaciones que emplean condiciones de ayuno indican que los inhibidores moderados de CYP3A (diltiazem y eritromicina) pueden aumentar de 5 a 8 veces el AUC de ibrutinib.

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) disminuye más de 13 y 10 veces la C_{max} 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_{max} 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.

Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de los transportadores

Los estudios in vitro indican que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P- gp) o transportadores BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama) pero es un inhibidor in vitro de P-gp y BCRP. Es poco probable que ibrutinib sistémico sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ($[I]_1/K_i < 0,1$) pero puede inhibir BCRP. Ibrutinib puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp o BCRP 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 o BCRP con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina, metotrexato) e 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.

Se administraron dosis diarias por vía oral de ibrutinib a ratas durante cuatro semanas antes del apareo y durante el mismo a machos y dos semanas antes del apareo y durante el mismo a hembras. El tratamiento de las ratas hembras continuó durante el embarazo hasta el día de gestación (GD) 7, y el tratamiento de las ratas macho continuó hasta el final del estudio. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni sobre las capacidades reproductoras en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis analizada de 100 mg/kg/día (dosis humana equivalente [HED, por sus siglas en inglés] 16 mg/kg)

ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células del manto

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo se evaluaron en un ensayo abierto, multicéntrico, de grupo único con 111 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 68 años (rango, de 40-84 años), el 77% eran varones y el 92 % caucásicos. Al inicio del estudio, el 89% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 3 (rango, de 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 ≥ 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 (LNH). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (ORR, *por sus siglas en inglés*) evaluada por el investigador. Las respuestas a IMBRUVICA se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasa de respuesta global (ORR) y duración de la respuesta (DOR, por sus siglas en inglés) según la evaluación del investigador en pacientes LCM

	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 una ORR del 69%.

La mediana de tiempo 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 LCM. 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.

ml
Ch

Leucemia linfocítica crónica

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en pacientes con LLC se demostraron en un ensayo no controlado y dos ensayos controlados y aleatorizados.

Estudio 1

Se realizó un ensayo abierto y multicéntrico en 48 pacientes con LLC previamente tratados. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 37 a 82 años), el 71% eran varones y el 94%, caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 4 (rango, de 1 a 12 tratamientos). Al inicio del estudio, el 46 % de los sujetos tenían al menos un tumor ≥ 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 sobre LLC del grupo de trabajo internacional (IWG, por sus siglas en inglés). La ORR fue del 58,3% (IC del 95%: 43,2%, 72,4%), todas respuestas parciales. Ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa. La DOR varió de 5,6 a 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DOR.

Estudio 2

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y de Fase 3 de IMBRUVICA frente a ofatumumab en pacientes con LLC 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% eran caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1. El estudio reclutó a 373 pacientes con LLC 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 ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenía delección del cromosoma 17p.

Los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestran en la Tabla 2 y las curvas de Kaplan-Meier para 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, y para la supervivencia global (OS, *por sus siglas en inglés*) se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 2

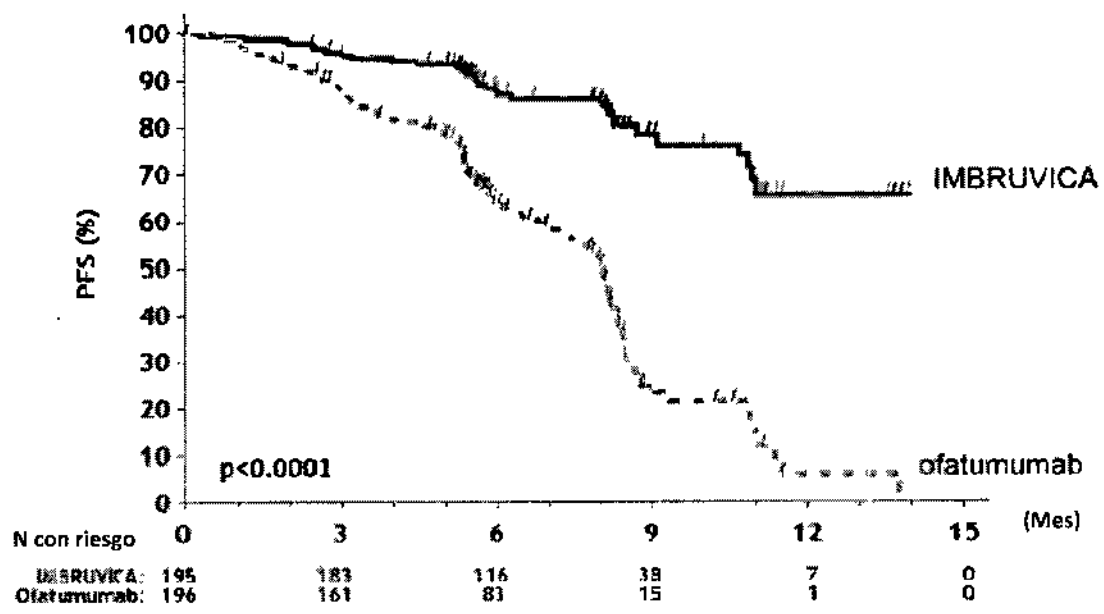
Criterio de valoración	IMBRUVICA N=195	Ofatumumab N=196
Supervivencia libre de progresión ^b		
Número de eventos (%)	35 (17,9)	111 (56,6)
Progresión de la enfermedad	26	93
Eventos de muerte	9	18
Mediana (IC del 95%) (meses)	NR	8,1 (7, 2, 8,3)
HR (IC del 95 %)	0,22 (0,15, 0,32)	
Supervivencia global ^a		
Número de muertes (%)	16 (8,2)	33 (16,8)
HR (95 % CI)	0,43 (0,24 ,0,79)	
Tasa de respuesta global ^b	42,6 %	4,1 %

^a Mediana de OS no alcanzada en ningún grupo

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

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos, NR = no alcanzado

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



Handwritten initials: *PC*

FARM. HUI TRING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

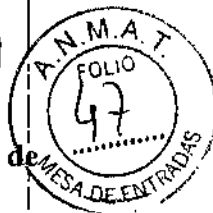
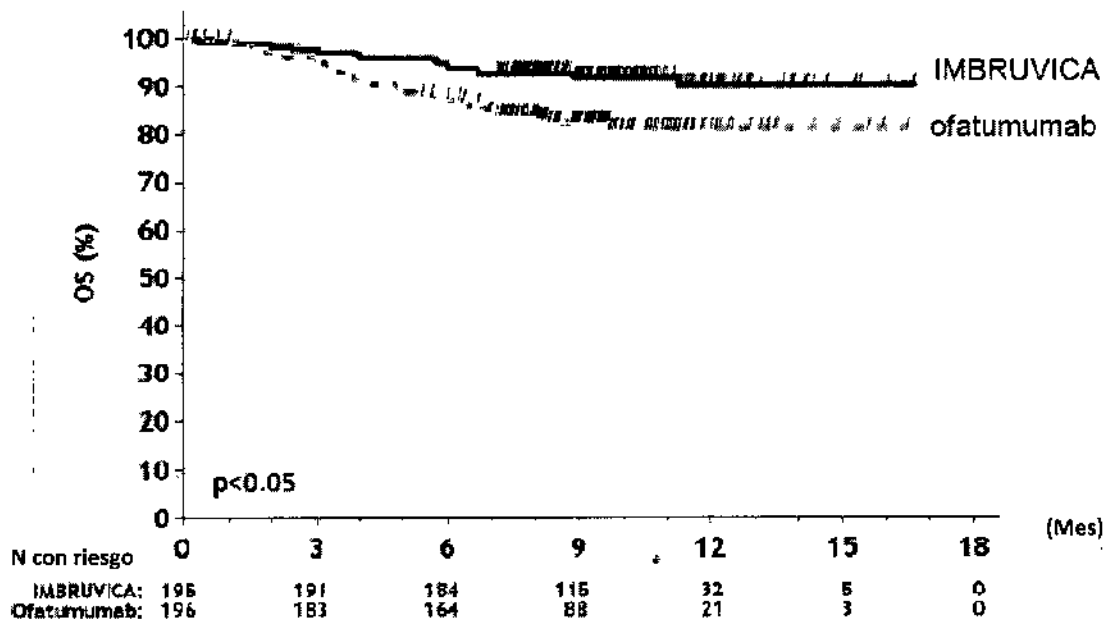


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global (población con intención de tratar) en el Estudio 2



LLC con delección cromosoma 17p (del 17p LLC)

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

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

Criterio de valoración	IMBRUVICA N=63	Ofatumumb N=64
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	16 (25,4)	38 (59,4)
Progresión de la enfermedad	12	31
Eventos de muerte	4	7
Mediana (IC del 95 %), meses	NR	5,8 (5,3, 7,9)
HR (IC del 95%)	0,25 (0,14, 0,45)	
Tasa de respuesta global	47,6 %	4,7%

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

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos, NR = no alcanzado

Handwritten initials/signature.

Handwritten signature: FERNANDEZ TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA ABOGADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Estudio 3

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de IMBRUVICA frente a clorambucilo en pacientes con LLC o SLL sin tratamiento previo de 65 años o mayores. Los pacientes (n = 269) 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 clorambucilo con una dosis inicial de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con un permiso de aumentos de dosis intrapacientes de hasta 0,8 mg/kg según la tolerabilidad. Los pacientes que recibían clorambucilo podían cambiar a ibrutinib después de confirmada la progresión.

La mediana de edad fue de 73 años (rango de 65 a 90 años), el 63 % eran varones y el 91 % eran caucásicos. Al inicio del estudio, el 91 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 2. El estudio reclutó a 249 pacientes con LLC y a 20 pacientes con SLL. Al inicio del estudio, el 20 % de los sujetos tenía delección del cromosoma 11q. Los motivos más frecuentes para iniciar el tratamiento de CCL son : insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia y/o trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (27 %) y sudoración nocturna (25 %).

Los resultados de eficacia del Estudio 3 se demuestran en la Tabla 4 y la curva de Kaplan-Meier para la FPS, evaluada por un comité de revisión independiente (IRC) de acuerdo con los criterios del IWCLL se muestra en la figura 3.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el Estudio 3

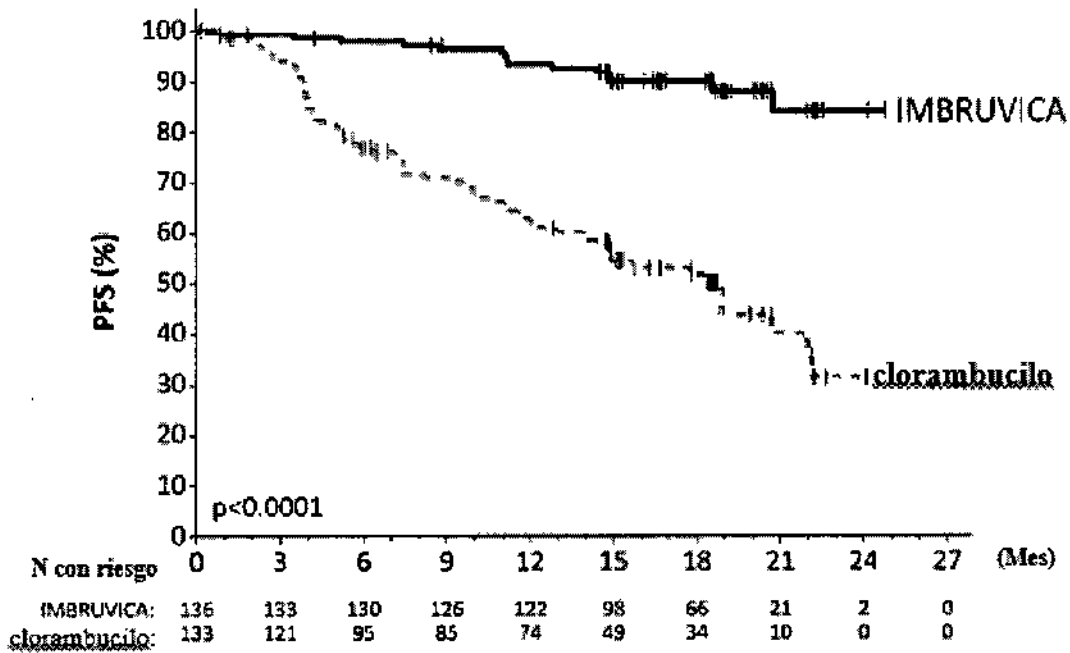
Criterio de valoración	IMBRUVICA N=136	Clorambucilo N=133
Supervivencia libre de progresión^b		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Progresión de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana (IC del 95 %), meses	NR	18,9 (14,1, 22,0)
HR ^b (IC del 95	0,161 (0,091, 0,283)	
Tasa de respuesta global ^a (CR)	82,4 %	35,3 %

+ PR)		
Valor p	< 0,0001	

^a Evaluada por el IRC. Cinco sujetos (3,7 %) del grupo de IMBRUVICA y dos sujetos (1,5 %) del grupo de Clorambucilo lograron una respuesta completa.

^b IC = Intervalo de confianza; NR = no alcanzado

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global (población con intención de tratar) en el Estudio 3



Linfocitosis

Al iniciarse el tratamiento con IMBRUVICA, un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento $\geq 50\%$ con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5.000/mcl) ocurrió en el 66 % de los pacientes del estudio de LLC. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de tratamiento con IMBRUVICA y se resuelve en una mediana de 14 semanas (rango de 0,1 a 104 semanas).

Macroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en MW se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (rango de 44 a 86 años), el 76% eran varones y el 95% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el

Handwritten initials

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 2 (rango de 1 a 11 tratamientos). Al inicio, la mediana del valor del IgM sérico era de 3,5 g/dl (rango de 0,7 a 8,4 g/dl).

IMBRUVICA se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un Comité de Revisión Independiente (IRC) utilizando los criterios adoptados del Grupo de Trabajo Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström. Las respuestas, definidas como respuesta parcial o mejor, por IRC se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Tasa de respuesta global (OOR) y duración de la respuesta (DOR) según la evaluación del IRC en pacientes con MW

	Total (N=63)
Tasa de respuesta (CR+VGPR+PR), (%)	61,9
IC del 95% (%)	(48,8, 73,9)
Respuesta completa (CR)	0
Respuesta parcial muy buena (VGPR), (%)	11,1
Respuesta parcial (PR), (%)	50,8
Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango)	NR (2,8+, 18,8+)

IC = intervalo de confianza; NR = no alcanzado

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,2 meses (rango de 0,7 a 13,4 meses).

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 LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

Leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström

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

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 LCM luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg	Modificación de la dosis para LLC y MW 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 el uso 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 (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil y ciprofloxacina), reducir la dosis de IMBRUVICA a 140 mg [ver *Interacciones Medicamentosas*].

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

Modificaciones de la dosis para usar en insuficiencia hepática.

Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Evitar el uso de IMBRUVICA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C) [*ver Uso en poblaciones específicas y farmacología clínica*]

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

Han ocurrido eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con IMBRUVICA. Hasta el 6% de los pacientes sufrieron eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayores (hemorragia intracraneal [incluido 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.


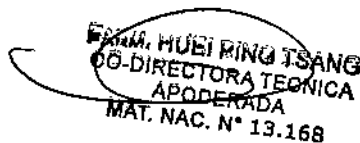
No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

Es posible que IMBRUVICA aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes y se deben monitorear por signos de hemorragia.

Considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de IMBRUVICA 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 14 al 26% de los pacientes tuvieron infecciones de Grado 3 o mayores. [*ver Reacciones Adversas*]. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *por sus siglas en inglés*) en pacientes tratados con IMBRUVICA. Evaluar a los pacientes por fiebre e infecciones y tratar adecuadamente.

FARM. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (rango, 19 a 29%), trombocitopenia (rango, 5 a 17%) y anemia (rango, de 0 a 9%) en pacientes tratados con IMBRUVICA. Monitorear hemogramas completos mensualmente.

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, hipertensión, 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. La fibrilación auricular debe ser abordada adecuadamente y si persiste, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA y la modificación de la dosis [*ver Posología y modo de administración*].

Hipertensión

Se produjeron casos de hipertensión (rango de 6 a 17 %) en pacientes tratados con IMBRUVICA con una mediana de tiempo hasta la aparición de 4,5 meses (rango de 0,03 a 18,40 meses). Monitorear a los pacientes por hipertensión de reciente aparición o hipertensión que no sea adecuadamente controlada después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA. Ajustar los medicamentos antihipertensivos y/o iniciar tratamiento antihipertensivo según corresponda.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se informaron otras neoplasias malignas (rango de 5% a 16%), incluidos carcinomas (rango de 1 a 4%) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango de 4 a 13%).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado infrecuentemente síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA. Evaluar el riesgo inicial (por ej., alta carga tumoral) y tomar las precauciones adecuadas. Monitorear a los pacientes estrechamente y tratar según corresponda.

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos en animales, IMBRUVICA puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones con exposiciones superiores a 2- 20 veces las informadas en pacientes con LCM, LLC o MW. Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman IMBRUVICA y durante 1 mes después de suspender el tratamiento. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar a la paciente sobre los posibles peligros para el feto [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P450 enzima 3A (CYP3A).

Inhibidores de CYP3A

En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la C_{max} 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 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 estrechamente 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_{max} 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

Resumen de los riesgos

IMBRUVICA, un inhibidor de la quinasa, puede causar daño fetal según los hallazgos en animales. En los estudios de reproducción realizados en animales la administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones, con exposiciones de hasta 2- 20 veces la dosis clínicas de 420- 560 mg

FARM. HUEI BING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. (NAC. N° 23.168)



diarios [Ver datos]. Si se usa IMBRUVICA durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada recibe IMBRUVICA, se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE.UU, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas y abortos espontáneos en embarazadas clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

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 resorciones y de pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 14 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que reciben la dosis de 560 mg diarios y 420 mg diarios, respectivamente. 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 ratas es de aproximadamente 6 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM que reciben la dosis de 560 mg diarios.

Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día. La dosis de 15 mg/kg/día o mayor de ibrutinib se asoció con variaciones esqueléticas (esternesbras fusionadas) y la dosis de 45 mg/kg/día de ibrutinib se asoció con un aumento de resorciones y de pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 15 mg/kg /día en conejos es de aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC), en pacientes con LCM y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW, que reciben la dosis de 560 mg diarios y 420 mg diarios respectivamente.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información sobre la presencia de ibrutinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre los lactantes ni los efectos ni los efectos sobre la producción de leche.

Se debe considerar la evolución y los beneficios para la salud de la lactancia junto con la necesidad clínica de la madre de recibir IMBRUVICA y cualquier posible efecto de adverso de IMBRUVICA o de la afección materna subyacente en el lactante.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Prueba de embarazo.

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencia reproductivos antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA.

Anticoncepción

Mujeres

FARM. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras toman IMBRUVICA y por hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Si se usa este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

Hombres

Aconsejar a los hombres que eviten concebir un hijo mientras reciben IMBRUVICA y durante 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 552 pacientes de estudios clínicos de IMBRUVICA, el 69% tenía ≥ 65 años mientras que el 24% tenía ≥ 75 . No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada. Los casos de neumonía de Grado 3 o superior ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA [ver *Estudios Clínicos*].

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Luego de la administración de una dosis única, el AUC de ibrutinib aumentó 2,7, 8,2 y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) en comparación con sujetos con función normal.

La seguridad de IMBRUVICA no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática.

Monitorear a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA y seguir las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C) [ver Posología y modo de administración y Farmacología clínica]

Plasmaféresis

El abordaje de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con IMBRUVICA. No se requieren modificaciones de la dosis de IMBRUVICA.

REACCIONES ADVERSAS

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

FARM. HUELPTING JOAQUÍN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAG. N° 13.168

- Hemorragias [ver Advertencias y precauciones].
- Infecciones [ver Advertencias y precauciones].
- Citopenias [ver Advertencias y precauciones].
- Fibrilación auricular [ver Advertencias y precauciones].
- Hipertensión [ver Advertencias y precauciones].
- Segundas neoplasias malignas primarias [ver Advertencias y precauciones].
- Síndrome de lisis tumoral [ver Advertencias y precauciones].

Experiencia de ensayos clínicos

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 LCM tratados previamente con 560 mg al día, con una mediana de duración 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 (ver las Tablas 5 y 6).

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

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

Tabla 5: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes LCM (N = 111)

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	51	5
	Náuseas	31	0
	Constipación	25	0
	Dolor abdominal	24	5
	Vómitos	23	0
	Estomatitis	17	1
	Dispepsia	11	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	34	0

25

	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	7
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis	13	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Pirexia	18	1
	Astenia	14	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	30	0
	Erupción cutánea	25	3
	Petequias	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	37	1
	Espasmos musculares	14	0
	Artralgia	11	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	27	4
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	12	4
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolor de cabeza	13	0

Tabla 6: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con LCM (N = 111)

	Porcentaje de pacientes (N=111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 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 LCM 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 de grupo único y en dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con LLC/SLL. El Estudio 1 incluyó 48 pacientes con LLC tratados previamente y el Estudio 2 incluyó 391 pacientes aleatorizados con LLC o SLL tratados previamente que recibieron ibrutinib u ofatumumab como agente único y el Estudio 3 incluyó 269 pacientes aleatorizados de 65 años o mayores sin tratamiento previo para LLC o SLL que recibieron ibrutinib o clorambucilo como agente único.

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 1, 2 y 3 en pacientes con LLC/SLL que recibieron IMBRUVICA ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, hematomas, náuseas, erupción cutánea, pirexia y tos. Del 4% al 10% de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en los Estudios 1, 2 y 3 suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas, que incluyeron neumonía, hematomas subdurales y fibrilación auricular (1 % cada una). Aproximadamente el 4% de los pacientes sufrió eventos adversos que produjeron una reducción de la dosis.

Estudio 1

En la Tabla 7 y 8 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa $\geq 10\%$ con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el ensayo de LLC (N = 48) que empleó 420 mg diarios de IMBRUVICA como agente único.

Tabla 7: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LLC(N = 48) en el Estudio 1

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o 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	Hematomas	54	2

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
tejido subcutáneo	Erupción cutánea	27	0
	Petequias	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	19	0
	Dolor bucofaríngeo	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

Tabla 8: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con LLC (N = 48) en el Estudio 1

	Porcentaje de pacientes (N=48)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 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 9 y 10 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.

mu
Cg

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APÓDERADA
MAT. N.º. N.º 13.168

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y en al menos 2 % mayor en el grupo tratado con IMBRUVICA en pacientes del Estudio 2

Clasificación por sistema y órgano - Término ADR (reacción adversa al medicamento)	IMBRUVICA (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	24	2	15	1
Infecciones e infestaciones				
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	11	0	3	0
Trastornos oculares				
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 10: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en el Estudio 2

	IMBRUVICA (n=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 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*)]

Estudio 3

Las reacciones adversas que se describen a continuación en la tabla 11 reflejan la exposición de IMBRUVICA con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a clorambucilo fue de 7,1 meses en el Estudio 3.

Tabla 11: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes y en al menos 2 % mayor en el grupo tratado con IMBRUVICA en pacientes del Estudio 3.

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	IMBRUVICA (N=135)		Clorambucilo (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Estomatitis*	14	1	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético	36	4	20	0

Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
Trastornos oculares				
Ojo seco	17	0	5	0
Aumento de lacrimación	13	0	6	0
Visión borrosa	13	0	8	0
Disminución de la agudeza visual	11	0	2	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	1	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de la piel*	16	2	3	1
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	22	0	15	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Edema periférico	19	1	9	0
Pirexia	17	0	14	2
Trastornos vasculares				
Hipertensión*	14	4	1	0

Trastornos del Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	12	1	10	2

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

Macroglobulinemia de Waldenström

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en un ensayo clínico abierto que incluyó a 63 pacientes con MW previamente tratado.

Las reacciones adversas más frecuentes en el ensayo de MW ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, erupción cutánea, náuseas, espasmos musculares y fatiga.

El 6 % de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en el ensayo de MW suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. En el 11 % de los pacientes se produjeron eventos adversos que dieron lugar a una reducción de la dosis. Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio descritas a continuación en las tablas 12 y 13 reflejan la exposición de IMBRUVICA con una mediana de duración de 11,7 meses en el ensayo de MW.

Tabla 12: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (N = 63).

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	37	0
	Náuseas	21	0
	Estomatitis*	16	0
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	13	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea *	22	0
	Hematomas*	16	0
	Prurito	11	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	21	0
Trastornos	Espasmos musculares	21	0

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Astropatía	13	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	19	0
	Sinusitis	19	0
	Neumonía*	14	6
	Infección de la piel*	14	2
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Epistaxis	19	0
	Tos	13	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolor de cabeza	13	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Cáncer de piel*	11	0

La clasificación por sistema y órgano y los términos preferente ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.

* Incluye múltiples términos ADR

Tabla 13: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con MW (n=63)

	Porcentaje de pacientes (N=63)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de las plaquetas	43	13
Disminución de los neutrófilos	44	19
Disminución de la hemoglobina	13	8

* Basado en las mediciones de laboratorio

Otras reacciones adversas importantes

Diarrea

Se produjeron casos de diarrea de cualquier grado a una tasa del 47 % (rango de 37% a 63 %) de los pacientes tratados con IMBRUVICA. Los casos de diarrea de Grado 2 ocurrieron en el 9% (rango de 3% a 15%) y de Grado 3 en el 4% (rango de 0% a 5%) de los pacientes tratados con IMBRUVICA. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de diarrea de cualquier grado fue de 8 días (rango de 0 a 627), la de Grado 2 fue de 28 días (rango de 1 a 540) y la de Grado 3 fue de 77 días (rango de 3 a 627). De los pacientes que informaron diarrea, el 83% tuvo una resolución completa, el 2% tuvo una mejoría parcial y el 15 % no informó mejoría al momento

del análisis. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución o mejoría de diarrea de cualquier grado fue de 5 días (rango de 1 a 408) y fue similar para los grados 2 y 3. Menos el 1% de los pacientes suspendieron IMBRUVICA debido a diarrea.

Trastorno visual

Se produjeron casos de visión borrosa y disminución de la agudeza visual de cualquier grado en el 11 % de los pacientes tratados con IMBRUVICA (10% Grado 1, 1 %; Grado 2). La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 92 días (rango de 1 a 414 días). De los pacientes con trastorno visual, el 58 % tuvo una resolución completa y el 42% no informó mejoría al momento del análisis. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución o mejoría fue de 29 días (rango de 1 a 202 días).

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de IMBRUVICA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad que incluyeron shock anafiláctico (mortal), urticaria y angioedema. También se han informado toxicidades hepáticas graves tales como insuficiencia hepática.

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.

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

FARM. HUEI PING TSANG
SECRETARÍA TÉCNICA
REGISTRADA
C.A.C. N° 13.153

9 1 8 9



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.817

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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 LLC

© Pharmacyclics LLC 2016

© Janssen Biotech, Inc. 2016

Handwritten initials

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IMBRUVICA**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Estadounidense

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**¿Qué es IMBRUVICA?**

IMBRUVICA es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar personas con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) con deleción del cromosoma 17p
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

¿Qué le debo decir a mi profesional de la salud antes de tomar IMBRUVICA?***Antes de toma IMBRUVICA, comuníquese a su profesional de la salud sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:***

- Ha tenido una cirugía reciente o planea tenerla. Su profesional de la salud puede interrumpir IMBRUVICA por algún procedimiento médico, quirúrgico o dental planificado.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene o ha tenido problemas en el ritmo cardíaco, fuma o tiene una enfermedad que aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, como presión arterial elevada, colesterol alto o diabetes.
- Tiene una infección.
- Tiene problemas hepáticos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. IMBRUVICA pueda dañar a su bebé por nacer. Si puede quedar embarazada, su profesional de la salud le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA.
- **Las mujeres** no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y por 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA.

- **Los hombres** deben evitar que sus compañeras queden embarazadas durante el tratamiento y por 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA.
- Está amamantando o planea amamantar. Usted y su profesional de la salud deben decidir si va a tomar IMBRUVICA o amamantar.

Dígale a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. Si toma IMBRUVICA con ciertos medicamentos, puede afectar el funcionamiento de IMBRUVICA y causar efectos secundarios.

¿Cómo debo tomar IMBRUVICA?

- Tome IMBRUVICA exactamente como su profesional de la salud le diga que lo tome.
- Tome IMBRUVICA 1 vez al día.
- Trague las cápsulas de IMBRUVICA enteras con un vaso de agua. No abra, rompa, ni mastique las cápsulas de IMBRUVICA.
- Tome IMBRUVICA aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Si olvida una dosis de IMBRUVICA, tómela tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Tome su siguiente dosis de IMBRUVICA a su hora habitual al día siguiente. No tome 2 dosis de IMBRUVICA en el mismo día para compensar la dosis olvidada.
- Si toma más cantidad de IMBRUVICA que la indicada, llame a su profesional de la salud o concurra a la guardia del hospital más cercano inmediatamente.

¿Qué debo evitar mientras tomo IMBRUVICA?

- Usted no debe tomar jugo de pomelo, comer pomelo o comer naranjas de Sevilla (a menudo utilizado en mermeladas) mientras esté tomando IMBRUVICA. Estos productos pueden aumentar la cantidad de IMBRUVICA en la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de IMBRUVICA?

IMBRUVICA puede causar efectos secundarios graves tales como:

- Pueden ocurrir **problemas de sangrado** durante el tratamiento con IMBRUVICA que pueden ser graves y pueden llevar a la muerte. El riesgo de sangrado puede aumentar si también toma anticoagulantes. Dígale a su profesional de la salud si tiene cualquier signo de hemorragia, incluyendo:
 - Sangre en las heces o heces negras (se ve como alquitrán)
 - Orina de color rosado o marrón



- Sangrado inesperado o sangrado que es grave o que no puede controlar
- Vomitar sangre o vómito que parece borra de café
- Tos con sangre o coágulos de sangre
- Aumento de moretones
- Mareos
- Debilidad
- Confusión
- Cambios en el habla
- Dolor prolongado de cabeza
-
- Pueden ocurrir **infecciones** durante el tratamiento con IMBRUVICA. Las infecciones pueden ser graves y pueden llevar a la muerte. Dígale a su profesional de la salud si tiene fiebre, escalofríos, debilidad, confusión o cualquier otro signo o síntoma de una infección durante el tratamiento con IMBRUVICA.
- **Disminución del recuento sanguíneo.** La disminución de los recuentos sanguíneos (glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos) es frecuente con IMBRUVICA, pero también pueden ser graves. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre mensuales para revisar sus recuentos sanguíneos.
- **Problemas en el ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular).** Se produjeron problemas en el ritmo cardíaco en personas tratadas con IMBRUVICA, especialmente en personas que tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, infección, o que tuvieron problemas en el ritmo cardíaco en el pasado. Comuníquese a su profesional de la salud si observa síntomas de problemas en el ritmo cardíaco, como por ejemplo, sentir que su corazón late de manera rápida e irregular, o sufre aturdimiento, mareos, falta de aire, molestias torácicas o desmayos.
- **Presión arterial alta (hipertensión).** Se produjo alta presión arterial nueva o que haya empeorado en personas tratadas con IMBRUVICA. Su profesional de la salud puede indicarle un medicamento para la presión arterial o cambiar los medicamentos actuales para tratar su presión arterial.
- **Segundas neoplasias malignas primarias.** Han ocurrido nuevos tipos de cáncer en personas que fueron tratadas con IMBRUVICA, incluyendo cánceres de piel o de otros órganos.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** SLT es causado por la ruptura rápida de células de cáncer. SLT puede causar falla renal y la necesidad por tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y algunas veces, muerte. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre para controlarlo por SLT.

me
C

9189



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

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

“Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.817

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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 LLC

© Pharmacyclics LLC 2015

© Janssen Biotech, Inc. 2015

M.
Cez

FARM. HUI HING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168