



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-6777-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 21 de Agosto de 2019

**Referencia:** 1-0047-2000-000366-18-2

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000366-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BROCABE y nombre/s genérico/s IBRUTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 22/03/2019 11:38:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 18/07/2019 09:38:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 08/11/2018 14:01:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 22/03/2019 11:38:42 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 18/07/2019 09:38:07 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000366-18-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.08.21 18:51:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.21 18:51:48 -0300

## **BROCABE®**

### **IBRUTINIB**

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a tomar BROCABE® y consérvela, ya que podría tener que volver a leerla.**

- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es BROCABE® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar BROCABE®.
3. Cómo tomar BROCABE®?
4. Cuáles son los posibles efectos adversos ó indeseables de BROCABE®?
5. Conservación de BROCABE®.
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es BROCABE® y para qué se utiliza**

BROCABE® es un medicamento de venta bajo receta contra el cáncer. BROCABE® actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del cuerpo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, BROCABE® ayuda a destruir y reducir el número de células del cáncer.

Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con alguna de las siguientes enfermedades malignas de la sangre:

- ✓ Linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos,
- ✓ Leucemia linfocítica crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos.

## **2. Antes de tomar BROCABE®.**

### **No debe tomar BROCABE®:**

No deberían utilizar BROCABE® personas alérgicas a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

### **¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con BROCABE®?**

#### **Antes de utilizar BROCABE® su médico debe conocer:**

- si Ud. tuvo recientemente a una intervención quirúrgica, o si planea someterse a una intervención quirúrgica. Su médico posiblemente le pida que deje de tomar BROCABE® durante un corto periodo de tiempo.
- Si Ud. tiene antecedentes de sangrado.
- si Ud. tiene o ha tenido un antecedente de latidos irregulares del corazón (fibrilación auricular) o insuficiencia cardíaca grave, lo que le produce dificultad para respirar y puede dar lugar a hinchazón de las piernas. Otros antecedentes cardiovasculares como hipertensión arterial, alto colesterol, diabetes, fuma.
- si Ud. tiene problemas en su hígado o riñones.
- Si ud. tiene alguna infección.
- Si ud. está embarazada o planea estarlo. Tenga en cuenta que este medicamento podría causarle daño al bebé, por lo cual su médico podría sugerirle hacer una prueba para descartar embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- Si ud. está amamantando. Converse con su médico sobre los riesgos de ello mientras está en tratamiento con BROCABE®.
- Comente a su médico todos los medicamentos que esté tomando, inclusive los de venta libre, suplementos dietarios y vitaminas. Tomar ciertos medicamentos junto a BROCABE® podría afectar el funcionamiento y producirle efectos secundarios.

#### **Antes de utilizar este medicamento recuerde:**

Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

## **3. Como tomar BROCABE®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

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

La dosis sugerida en Linfoma de células del manto (LCM) es de 4 cápsulas, una vez al día (dosis total diaria 560mg).

La dosis sugerida en Leucemia linfocítica crónica (LLC) es de 3 cápsulas, una vez al día (dosis total diaria 420mg).

Su médico puede indicar reducir/ajustar su dosis.

#### 4. Cuáles son los posibles efectos adversos ó indeseables de BROCABE®?

Al igual que todos los medicamentos, BROCABE® podría producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

erupción cutánea con ronchas y picazón, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias

u hongos). Pueden incluir infecciones de la nariz, los senos paranasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), o de los pulmones, o de la piel.

- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas.

#### Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia).
- infecciones de las vías urinarias.
- sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel.
- sangre en las heces o en la orina, mayor sangrado en la menstruación, sangrado de una herida que no puede pararse, confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el estómago, el intestino o el cerebro.
- aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular (síntomas de fibrilación auricular).
- aumento del número o la proporción de glóbulos blancos en los análisis de sangre
- descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril).
- niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre, producidas por una destrucción rápida de las células del cáncer durante el tratamiento y en algunas ocasiones incluso sin tratamiento (síndrome de lisis tumoral).
- cáncer de piel distinto del melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espinocelular.
- sensación de mareo.
- visión borrosa.
- tensión arterial alta.
- enrojecimiento de la piel.
- falta de suficiente agua en el cuerpo (deshidratación).
- nivel alto de "ácido úrico" en la sangre (se refleja en los análisis de sangre), lo que puede causar gota.
- inflamación de vías respiratorias (pulmonar) que puede conducir a un daño permanente
- rotura de las uñas.

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

- aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren
- reacción alérgica, algunas veces grave, que puede incluir cara, labio, boca, lengua o garganta hinchados, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picor (urticaria).

**Otros efectos adversos muy frecuentes**

- llagas en la boca
- dolor de cabeza
- estreñimiento
- sentirse o estar nauseoso (náuseas o vómitos)
- diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento
- erupción cutánea
- dolor en brazos o piernas
- dolor en la espalda o en las articulaciones
- calambres musculares, dolor muscular o espasmos musculares
- número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbulos blancos: se refleja en los análisis de sangre
- manos, tobillos o pies hinchados.

**No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

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

**¿Qué hacer ante una sobredosis?**

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

**Para otras consultas:**

**Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532**

**5. Conservación de BROCABE®**

Conservar a temperatura ambiente, hasta 25° C. Conservar en el envase original.

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

## 6. Contenido del envase e información adicional.

### Composición de BROCABE®

El principio activo es Ibrutinib.

Cada cápsula de BROCABE® contiene: IBRUTINIB 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, cápsula de gelatina dura blanca blanca N°0.

(\*) Composición de cápsula gelatina dura N° 0 (tapa blanca – cuerpo blanco): dióxido de titanio, gelatina incolora.

**Presentaciones de BROCABE®:** Frasco conteniendo: 90 cápsulas y 120 cápsulas.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:  
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Bs. As.  
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico  
Elaborado y Acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. Bs. As.

Fecha de última revisión: ...../.....



VIZZI Noelia Claudia  
CUIL 27288153472



BELAY Maria Bernarda  
CUIL 27293789253



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Página 5 de 5

## **BROCABE®**

### **IBRUTINIB**

#### **Cápsulas**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### **FÓRMULA**

Cada cápsula de BROCABE® contiene: IBRUTINIB 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, cápsula de gelatina dura blanca blanca N°0.

(\*) Composición de cápsula gelatina dura N° 0 (tapa blanca – cuerpo blanco): dióxido de titanio, gelatina incolora.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico. Código ATC L01XE27.

#### **INDICACIONES**

- **Linfoma de células del manto (LCM).**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LCM que recibieron al menos un tratamiento previo.

- **Leucemia linfocítica crónica (LLC).**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC.

- **Leucemia linfocítica crónica (LLC) con delección del cromosoma 17p.**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/ LLP con delección del cromosoma 17p.

- **Macroglobulinemia de Waldenström.**

BROCABE® está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

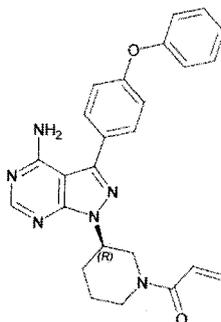
##### **Descripción**

IBRUTINIB es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés).

Página 1 de 16

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 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:



### Mecanismo de acción

IBRUTINIB es una pequeña molécula, inhibidora de la tirosina quinasa de Bruton 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 ≥ 2,5 mg/kg/día (≥175 mg/día para el peso promedio de 70 kg).

### Posología y forma de administración:

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

Forma de administración:

BROCABE® se administra una vez al día, con por vía oral, con un vaso de agua . Se sugiere que la toma sea realizada a la misma hora cada día.

Las cápsulas deben tragarse enteras, no deben abrirse, romperse ni masticarse.

### Posología:

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

Para el tratamiento de pacientes con LCM la dosis sugerida de BROCABE® es de 560 mg (4 cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

**Leucemia linfocítica crónica (LLC) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)**

Para el tratamiento de pacientes con LLC y MW la dosis sugerida de BROCABE® es de 420 mg (3 cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

**Modificaciones de las dosis por reacciones adversas**

**Interrumpir tratamiento con IBRUTINIB en las siguientes situaciones clínicas:**

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 BROCABE® debe interrumpirse. El mismo 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 ibrutinib (BROCABE®) si estas toxicidades persisten o recurren luego de estas dos reducciones de la dosis.

Indicación	Dosis de inicio		Ante ocurrencia de toxicidad			
	Dosis total diaria (mg)	Cápsulas diarias	1° vez	2° vez	3° vez	4° vez
LCM	560mg	4 cápsulas	Reiniciar con 560mg	Reiniciar con 420mg	Reiniciar con 280mg	Suspender BROCABE®
LLC y MW	420mg	3 cápsulas	Reiniciar con 420mg	Reiniciar con 280mg	Reiniciar con 140mg	Suspender BROCABE®

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

**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 BROCABE® hasta que ya no sea necesario el inhibidor de CYP3A

En caso de administrar un inhibidor moderado de la enzima CYP3A, reducir la dosis de BROCABE® a 140 mg (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil, productos a base de pomelo y ciprofoxacina).

Se recomienda vigilar a los pacientes que reciban concomitantemente inhibidores fuertes y moderados de CYP3A por si presenta signos de toxicidad por BROCABE®.

**Omisión de dosis:**

En caso de olvido en la toma de una dosis de BROCABE® a la hora programada, puede administrarse la dosis ese mismo día, tan pronto como sea posible, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de BROCABE® para compensar una omisión de dosis.

**Poblaciones especiales de pacientes**

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (≥65 años).

*Insuficiencia renal:* No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de IBRUTINIB es baja, siendo la eliminación de sus metabolitos <10%. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina mayor de 25ml/min. Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis. En pacientes con Clearance de creatinina < 25 ml/min indicar IBRUTINIB únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo, vigilando estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad.

*Insuficiencia hepática:* IBRUTINIB se metaboliza en el hígado. Se evidenció un aumento de la exposición a IBRUTINIB en un estudio clínico realizado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sugiere evitar el uso de IBRUTINIB en casos de insuficiencia hepática. En caso de ser necesario, podría sugerirse modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), siendo la dosis recomendada es de 140 mg diarios (dos cápsulas). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a IBRUTINIB. No se recomienda utilizar IBRUTINIB en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (clases B y C de Child-Pugh).

**Población pediátrica:**

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

**Contraindicaciones:**

BROCABE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo (IBRUTINIB) o algunos de los excipientes de la formulación.

## **Advertencias:**

### **Hemorragias**

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

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

Es posible que IBRUTINIB 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.

### **Infecciones**

En pacientes tratados con IBRUTINIB se presentaron casos de infecciones mortales y no mortales. El 25 % de los pacientes con LCM y el 26 % de los pacientes con LLC padecieron infecciones de Grado 3 o mayores. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Monitorear en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones, evaluar inmediatamente e instaurar el tratamiento antiinfeccioso adecuado.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) Dentro de los casos de LMP se incluye un caso mortal tras el uso de IBRUTINIB en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante.

Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. Si se sospecha de LMP se deben llevar a cabo evaluaciones diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyan resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente, con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

### **Citopenias**

En pacientes tratados con IBRUTINIB, se informaron citopenias de Grado 3 o 4 durante el tratamiento. Las mismas fueron: neutropenia (rango, 26 a 29 %), trombocitopenia (rango, 10 a 17 %) y anemia (rango, de 0 a 9 %). Se sugiere realizar mensualmente hemograma completo.

### **Fibrilación auricular**

Se notificaron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9 %) en pacientes tratados con IBRUTINIB, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular.

Controlar periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas de arritmias (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a evaluación clínica y un ECG. Si la fibrilación auricular

persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con BROCABE® y la modificación de la dosis.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a IBRUTINIB. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con BROCABE® se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a IBRUTINIB no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

### **Segundas neoplasias malignas primarias**

En pacientes tratados con IBRUTINIB se reportó la aparición de otras neoplasias malignas (rango de 3% a 16%), incluidos carcinomas (rango de 1 a 4%). La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango de 2 a 13%).

### **Hipertensión**

Se han notificado casos de hipertensión (rango de 6-17%) en pacientes tratados con IBRUTINIB con una mediana de tiempo hasta su inicio de 4,6 meses (rango, 0,03 a 22 meses). Monitorear a los pacientes en búsqueda de hipertensión de nuevo comienzo o inadecuado control de hipertensión previa luego del inicio de tratamiento con IBRUTINIB.

Ajustar los medicamentos antihipertensivos existentes y / o iniciar el tratamiento antihipertensivo apropiado.

### **Síndrome de lisis tumoral:**

Se reportaron casos de síndrome de lisis tumoral, aunque son escasa frecuencia, en pacientes tratados con IBRUTINIB. Los pacientes con mayor riesgo de presentar este evento son quienes presentan una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas y en caso necesario tratar adecuadamente.

### **Toxicidad embriofetal**

De acuerdo con los hallazgos en animales, BROCABE® 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 LCM y 20 veces las informadas en pacientes con LLC 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 BROCABE® y hasta un mes luego de haberlo finalizado. Se sugiere recomendar fuertemente el uso de método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y luego de 1 mes de finalizado. 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.

### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**

Se reportaron casos de EPI en pacientes tratados con IBRUTINIB. Se debe estar atento ante síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes tratados. Si se desarrollan síntomas, se

debe interrumpir BROCABE® y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con BROCABE® y se deben seguir las sugerencias de modificación de la dosis.

**Leucostasis:**

En pacientes tratados con IBRUTINIB se ha reportado leucostasis. Un número elevado de linfocitos circulantes ( $> 400.000/\mu\text{l}$ ) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de BROCABE®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Según esté indicado, se deben suministrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción.

**Interacción con otros medicamentos:**

IBRUTINIB se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A de enzimas. La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con IBRUTINIB puede aumentar la exposición a IBRUTINIB y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a IBRUTINIB y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de BROCABE® con inhibidores/inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales.

En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a IBRUTINIB.. En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con BROCABE®.

**Precauciones:**

**Interacciones posiblemente significativas, en las que debiera tenerse especial precaución:**  
IBRUTINIB se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A de enzimas.

**Inhibidores de CYP3A pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de IBRUTINIB.**

**Se debe evitar el uso concomitante de IBRUTINIB y medicamentos o sustancias que sean inhibidoras potentes o moderadas de CY3A4, ya que podrían aumentar la exposición a IBRUTINIB.**

En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la Cmax 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  $1445 \pm 869$  ng·h/ml, que es

aproximadamente 50% mayor que las exposiciones en estado estacionario observado en la dosis más alta indicada (560 mg).

Simulaciones realizadas en ayuno indicaron que la claritromicina, otro inhibidor potente del CYP3A4 puede aumentar por 14 el AUC de IBRUTINIB.

Evitar la administración concomitante de BROCABE® con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ej. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat).

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 BROCABE® 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 BROCABE® a 140mg. Los pacientes que toman inhibidores concomitantes fuertes o moderados de CYP3A4 deben ser monitoreados más de cerca por signos de toxicidad con BROCABE®.

Evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento BROCABE® ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A

### **Inductores de CYP3A pueden reducir las concentraciones de IBRUTINIB**

La administración de IBRUTINIB 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

### **Embarazo**

**Embarazo categoría D** [ver Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal].

#### *Resumen de los riesgos*

Según los hallazgos en animales, IBRUTINIB podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se utiliza BROCABE® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando BROCABE®, 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 LCM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC 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 LCM que reciben la dosis de 560 mg diarios.

En conejos gestantes, IBRUTINIB dosis de 15mg/kg/día o mayores, se asociaron a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) y con dosis de 45mg/kg/día se vieron aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. IBRUTINIB causó malformaciones en conejos a dosis de 15mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560mg diarios de IBRUTINIB y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC que reciben dosis de 420mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de IBRUTINIB a la dosis de 560mg diarios)

### **Lactancia:**

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 BROCABE® en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

### **Empleo en pediatría**

La eficacia y seguridad de IBRUTINIB en pacientes pediátricos de 0 a 18 años, no se ha establecido.

### **Uso en geriatría**

En estudios clínicos más de la mitad de los pacientes tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Sin embargo 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, como así también la severidad de los mismos. Si bien no se sugieren ajustes de dosis por edad, se sugiere monitorear especialmente a estos pacientes.

### **Disfunción 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 ( $CL_{cr} > 25$  ml / min). Mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones de creatinina. No existen datos de pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{cr} < 25$  ml/min) o de pacientes que están en diálisis.

### **Disfunción hepática**

IBRUTINIB se metaboliza en el hígado. Se evidenció en estudio clínico en pacientes con insuficiencia hepática que se incrementa la exposición a IBRUTINIB en estos pacientes. Se sugiere evitar el uso de IBRUTINIB en casos de insuficiencia hepática. En caso de ser necesario, podría sugerirse modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), siendo la dosis recomendada es de 140 mg diarios (dos cápsulas). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a IBRUTINIB. No se recomienda utilizar IBRUTINIB en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (clases B y C de Child-Pugh).

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

Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman BROCABE® ya que IBRUTINIB puede causar daño fetal.

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

Se ha reportado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban en tratamiento con IBRUTINIB. Tener en cuenta al evaluar la capacidad e un paciente para conducir o utilizar máquinas.

**Reacciones adversas:**

Resumen del perfil de seguridad se basa en los datos de ensayos clínicos de IBRUTINIB y la información reportada durante la experiencia post comercialización.

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en la sección Advertencias del prospecto:

- Hemorragias ·
- Infecciones ·
- Citopenias
- Fibrilación auricular
- Hipertensión
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Síndrome de lisis tumoral

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

Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de IBRUTINIB una vez al día, mientras que los pacientes con LLC recibieron 420 mg diarios. Tener en cuenta que los pacientes que recibieron la medicación como parte de un ensayo clínico recibieron IBRUTINIB hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, hemorragia (p.ej., hematomas), dolor musculoesquelético, náuseas, exantema, y pirexia. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, neumonía, trombocitopenia, y neutropenia febril.

A continuación se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con IBRUTINIB y las reacciones adversas durante la post comercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ),

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento notificadas en los pacientes con neoplasias Malignas de célula B<sup>†</sup>

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía <sup>#</sup>	16	10
		Infección de las vías respiratorias altas	19	1
		Sinusitis <sup>*</sup>	11	1

		Infección cutánea*	10	3
	Frecuentes	Septicemia <sup>#</sup> Infección de las vías urinarias	4 9	4 2
Neoplasias benignas y malignas (incl quistes y pólipos)		Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia	30 20	26 10
	Frecuentes	Neutropenia febril Leucocitosis Linfocitosis	5 2 2	5 1 1
	Poco frecuentes	Síndrome de Leucostasis	<1	<1
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>*,#a</sup>	2	<1
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral <sup>a</sup>  Hiperuricemia	1  7	1  2
	Muy frecuentes	Cefalea	13	1
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo	9	0
	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación auricular	6	3
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia <sup>#</sup> Hematomas <sup>*</sup>	30 22	1 <1
	Frecuentes	Hematoma subdural <sup>#</sup> Epistaxis Petequias Hipertensión*	1 8 7 10	1 <1 0 4
	Muy frecuentes	Diarrea	41	3
		Vómitos	14	<1
		Estomatitis*	13	1
Náuseas		27	1	
	Estreñimiento	16	<1	
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Insuficiencia hepática <sup>*,a</sup>	No conocida	No conocida

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	22	2
	Frecuentes	Urticaria <sup>a</sup>	1	<1
		Eritema <sup>a</sup>	2	0
		Onicoclasia <sup>a</sup>	2	0
Poco frecuentes	Angiodema <sup>a</sup>	<1	<1	
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup>	No conocida	No conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	12	1
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculoesquelético*	28	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	20	2
		Edema periférico	14	1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

\* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

# Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

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

*Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas al medicamento.*

El 5% de los pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con IBRUTINIB en ensayos clínicos suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular y hemorragia. En aproximadamente el 5% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada: en ensayos clínicos, la mayor parte de los pacientes (62%) tenían de 65 años o más. Las reacciones adversas como neumonía Grado 3 o mayor se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con IBRUTINIB (13%) en relación a los de menor edad (7%).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (continuación)

### Farmacocinética

#### Absorción

IBRUTINIB se absorbe rápidamente después de la administración oral con una T<sub>max</sub> entre 1 y 2 horas. La exposición de IBRUTINIB max aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC observado en pacientes con dosis de 560 mg es (media ± desviación estándar) de 953 ± 705 ng· h/ml y en pacientes que recibieron dosis de 420 mg es de 680 ± 517 n· h/ml. La biodisponibilidad absoluta

en condiciones de ayuno fue del 2,9% (IC 2,1-3,9). 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 proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1.000 ng/ml. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (V/F) es de aproximadamente 10.000 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 de la 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**

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 l/h. La semivida de IBRUTINIB es de 4 a 6 horas. Su eliminación es mayormente fecal, principalmente en forma de metabolitos. 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 radio marcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.

### **Edad avanzada**

La edad (37 a 84 años) no alteraría la depuración sistémica de IBRUTINIB, por tanto no sería necesario ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

### **Sexo**

El sexo no altera el clearance sistémico 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 IBRUTINIB. 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. Los datos farmacocinéticos de un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática a los que se administró 140mg de IBRUTINIB en ayuno indican que la exposición de IBRUTINIB se modifica en estos pacientes.

El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7; 8,2; y 9,8 veces en la exposición a IBRUTINIB (AUC<sub>last</sub>) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n = 6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n = 10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n = 8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de IBRUTINIB aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de IBRUTINIB (AUC<sub>libre, last</sub>) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

### **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 IBRUTINIB como único agente en el Día 1 y una dosis única de 40 mg de IBRUTINIB en el día 7 en combinación con 400 mg de ketoconazol (administrado diariamente los días 4 - 9). El ketoconazol aumentó 29 veces la C<sub>máx</sub> de IBRUTINIB normalizada con la dosis y 24 veces el AUC. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados de CYP3A (diltiazem y eritromicina) pueden aumentar 6 a 9 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) puede disminuir más de 13 y 10 veces la C<sub>máx</sub> y el AUC de IBRUTINIB. Las simulaciones 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 media con 560 mg) y PCI- 45227 ( $I/K_i \text{ max} < 0,03$ ) 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 los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) ni BCRP (proteína de resistencia a cáncer de mama), pero es un inhibidor in vitro de P-gp y BCRP. IBRUTINIB sistémico es poco probable que sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ( $I/K_i < 0,1$ ), pero puede inhibir BCRP. IBRUTINIB puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp y 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 con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina o BCRP) y IBRUTINIB puede aumentar la concentración de IBRUTINIB en sangre.

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

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

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

#### *Sobredosis.*

Es limitada la información sobre los efectos de la sobredosis con IBRUTINIB. En un estudio independiente una persona sana recibió una dosis de 1.680 mg y experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para IBRUTINIB. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento sintomático de soporte adecuado.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160

**Para otras consultas:**

**Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532**

**Condiciones de conservación y almacenamiento:**

Conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C. Conservar en su envase original.

Presentaciones: Frasco conteniendo: 90 cápsulas y 120 cápsulas.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:  
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Bs. As.  
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico  
Elaborado y Acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. Bs. As.

Fecha de última revisión: .... / ..... / .....

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

TORRES Veronica Gabriela  
CUIL 27255374821

  
anmat

MIRANDA Cintia Valeria  
CUIL 27322654613

  
anmat

Página 16 de 16

Laboratorio  
**ELEA  
PHOENIX**

**BROCABE®**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
**Cápsulas**

**LOTE:**

**VTO:**

  
anmat

TORRES Veronica Gabriela  
CUIL 27255374821

  
anmat

VIZZI Noelia Claudia  
CUIL 27288153472

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**BROCABE®  
IBRUTINIB 140 mg  
Cápsulas**

**Industria Argentina**

**Venta bajo receta archivada**

**FÓRMULA:**

Cada cápsula de BROCABE® contiene: IBRUTINIB 140 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, cápsula de gelatina dura blanca blanca N°0.

(\*) Composición de cápsula gelatina dura N° 0 (tapa blanca – cuerpo blanco): dióxido de titanio, gelatina incolora.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIÓN**

Frasco conteniendo 90 y 120 cápsulas

**CONSERVACION**

Manténgase el frasco a temperatura ambiente, hasta 25°C. Conservar en el envase original.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:  
Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avenida Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Bs. As.  
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico  
Elaborado y Acondicionado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia. Bs. As.

Fecha de última revisión: ...../.....

**LOTE:**

**VTO:**

  
anmat

VIZZI Noelia Claudia  
CUIL 27288153472

  
anmat

BELAY Maria Bernarda  
CUIL 27293789253

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

26 de agosto de 2019

**DISPOSICIÓN N° 6777**

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

**CERTIFICADO N° 59037**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000366-18-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

657671



SERRESE Fernando Ezequiel  
CUIL 20351122480

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

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

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

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

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

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 21 DE AGOSTO DE 2019.-

**DISPOSICIÓN N° 6777**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59037**

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

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

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BROCABE

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

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

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

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

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

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



porcentual

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

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

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

CELULOSA MICROCRISTALINA 148,1 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 14 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 23 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,3 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 0,0646 mg CÁPSULA
GELATINA 97,9354 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA Y DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO X 90 CAPSULAS.

FRASCO X 120 CAPSULAS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: FRASCO X 90 CAPSULAS.

FRASCO X 120 CAPSULAS.

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25 °C. CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

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

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

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

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

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE27

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: • Linfoma de células del manto (LCM). BROCADE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LCM que recibieron al menos un tratamiento previo. • Leucemia linfocítica crónica (LLC). BROCADE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC. • Leucemia linfocítica crónica (LLC) con delección del cromosoma 17p. BROCADE® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/ LLP con delección del cromosoma 17p. • Macroglobulinemia de Waldenström. BROCADE® está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

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

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

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

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

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

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

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

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



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000366-18-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

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

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

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

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

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