



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-6956-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 28 de Agosto de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000339-18-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000339-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 PLIFOSIR 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 LABORATORIOS ASPEN SA .

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\_VERSION05.PDF / 0 - 12/04/2023 13:16:49, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION06.PDF / 0 - 12/04/2023 13:16:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 03/01/2023 09:25:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 03/01/2023 09:25:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 03/01/2023 09:25:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 03/01/2023 09:25:24 .

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 LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 03/01/2023 09:25:24 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000339-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.08.28 13:21:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

**Proyecto de Rótulo Secundario**

**PLIFOSIR**

**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA:**

Cada cápsula 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.

Composición de la cápsula: Gelatina 99,3413 mg, Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 0,6428 mg, Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,0136 mg, Azorrubina laca aluminica (CI 14720) 0,0023 mg.

**Lote: xxx**

**Vencimiento: xxx**

**Posología:** Ver prospecto adjunto

**Presentación:** Estuche conteniendo 1 frasco con 90 cápsulas duras.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

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

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Laboratorios Aspen S.A. – Remedios 3439/43 – C.A.B.A. - Argentina

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante

**DURANT**  
**E Lorena**  
**Natalia**  
Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2023.01.02  
15:01:24 -03'00'

**JUAREZ**  
**Miriam**  
**Patricia**  
Firmado  
digitalmente por  
JUAREZ Miriam  
Patricia  
Fecha: 2023.01.02  
15:1:  


LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de Rótulo Secundario

**PLIFOSIR**

**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### **FÓRMULA:**

Cada cápsula 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.

Composición de la cápsula: Gelatina 99,3413 mg, Colorante Dióxido de titanio (CI 77891) 0,6428 mg, Colorante Azul brillante (CI 42090) 0,0136 mg, Azorrubina laca aluminica (CI 14720) 0,0023 mg.

**Lote: xxx**

**Vencimiento: xxx**

**Posología:** Ver prospecto adjunto

**Presentación:** Estuche conteniendo 1 frasco con 120 cápsulas duras.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

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

**Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Elaborado en: Laprida N° 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Laboratorios Aspen S.A. – Remedios 3439/43 – C.A.B.A. - Argentina

Dirección Técnica: Farm. Lorena Durante

**DURANT**  
**E Lorena**  
**Natalia**  
Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2023.01.02  
15:02:13 -03'00'

**JUAREZ**  
**Miriam**  
**Patricia**  
Firmado  
digitalmente por  
JUAREZ Miriam  
Patricia  
Fec' 2023.01.02  
15:1  


LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



## **PLIFOSIR**

Ibrutinib 140 mg - Cápsulas duras

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque Contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

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

### **1. Qué es PLIFOSIR y para qué se utiliza**

**PLIFOSIR** es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de las proteína-quinasas.

### **Para qué se utiliza PLIFOSIR**

Se utiliza en adultos para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido al menos un tratamiento previo. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios
- Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños: **PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP)
- Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p: **PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), **PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW)
- Linfoma de zona marginal: **PLIFOSIR** está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en anti-CD20. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.



## Proyecto Información para paciente

### Cómo actúa PLIFOSIR

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PLIFOSIR

### No tome PLIFOSIR

- si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si está tomando un medicamento a base de una planta llamada Hierba de San Juan o hipérico, utilizado para la depresión. Si no está seguro de lo anterior, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar **PLIFOSIR**:

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento suplementos que aumentan su riesgo de sangrado (ver sección “**Uso de PLIFOSIR con otros medicamentos**”)
- si 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
- si tiene problemas hepáticos o renales
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si ésta ha podido afectara la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o el intestino
- si va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar **PLIFOSIR** durante un corto período de tiempo.
- Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar este medicamento.

### Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

Síndrome de lisis tumoral (SLT): Se han dado casos de niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocado por la rotura rápida de las células del cáncer durante el tratamiento y algunas veces incluso sin tratamiento. Esto puede conducir a cambios en la función renal, latido del corazón anormal, o convulsiones. Su médico u otro personal sanitario puede hacerle análisis de sangre para comprobar SLT.

Linfocitosis: Las evaluaciones analíticas pueden mostrar un aumento de los glóbulos blancos (llamados “linfocitos”) en su sangre durante las primeras semanas del tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que su cáncer sanguíneo esté empeorando. El médico comprobará su analítica de sangre antes o durante el tratamiento y en casos raros puede que le tenga que administrar otro medicamento. Hable con su médico sobre el significado de los resultados de estas pruebas.

### Niños y adolescentes

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

### Uso de PLIFOSIR con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas medicinales y los suplementos. Esto es porque **PLIFOSIR** puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que **PLIFOSIR** actúa.



## Proyecto Información para paciente

**PLIFOSIR puede hacer que sangre más fácilmente.** Eso significa que debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan su riesgo de sangrado. Esto incluye:

- ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o naproxeno
- anticoagulantes como warfarina, heparina u otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos
- suplementos que pueden aumentar su riesgo de sangrado, como aceite de pescado, vitamina E o semillas de linaza.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar **PLIFOSIR**.

**Informe también a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:** Los efectos de **PLIFOSIR** o de otros medicamentos se pueden ver influidos si toma **PLIFOSIR** de forma conjunta con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos llamados antibióticos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacino, eritromicina o rifampicina
- medicamentos para las infecciones producidas por hongos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol voriconazol.
- medicamentos para la infección por el VIH: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir,
- saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir o fosamprenavir
- medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia: aprepitant
- medicamentos para la depresión: nefazodona
- medicamentos llamados inhibidores de las quinasas para el tratamiento de otros cánceres: crizotinib o imatinib
- medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio para la presión arterial alta o dolor en el pecho: diltiazem o verapamilo
- medicamentos llamados estatinas para tratar el colesterol alto: rosuvastatina
- medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: amiodarona o dronedarona
- medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia, o medicamentos para tratar un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar **PLIFOSIR**.

Si está tomando digoxina, un medicamento utilizado para los problemas del corazón, o metotrexato, un medicamento utilizado para tratar otros cánceres y para reducir la actividad del sistema inmunológico (p.ej., para artritis reumatoide o psoriasis), lo debe tomar al menos 6 horas antes o después de **PLIFOSIR**.

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

No se debe quedar embarazada durante el tratamiento, ya que este medicamento puede dañar a su bebé por nacer. Si usted puede quedar embarazada, su profesional de la salud le realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con **PLIFOSIR**.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de recibir **PLIFOSIR**, para no quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si usa anticonceptivos hormonales, como píldoras o dispositivos anticonceptivos, su pareja debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p.ej., preservativos).

- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.
- No amamantar mientras esté tomando este medicamento y por 1 semana después de la última dosis.





## Proyecto Información para paciente

### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. Cómo tomar PLIFOSIR

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

#### Cuánto debe tomar

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

La dosis recomendada de **PLIFOSIR** es de cuatro cápsulas (560 mg) una vez al día.

##### Leucemia linfocítica crónica (LLC)/ Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada de **PLIFOSIR** es de tres cápsulas (420 mg) una vez al día.

Es posible que el médico tenga que ajustar su dosis.

#### Cómo tomar PLIFOSIR

- 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.

#### Uso de PLIFOSIR con alimentos

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

#### Si toma más PLIFOSIR del que debe

Si toma más **PLIFOSIR** del que debe, consulte a su médico o acuda inmediatamente a un hospital.

Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

#### Si olvidó tomar PLIFOSIR

- Si se olvida una dosis, puede tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

#### Si interrumpe el tratamiento con PLIFOSIR

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

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

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar PLIFOSIR y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:** erupción cutánea con bultos y picor, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos con este medicamento:

- **Los problemas de sangrado (hemorragia) son frecuentes** durante el tratamiento con **PLIFOSIR**, y



## Proyecto Información para paciente

también pueden ser serios y pueden llevar a la muerte. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando medicamentos anticoagulantes. Dígame 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 rosa o marrón
- Sangrado inesperado o sangrado que es grave o que no puede controlar
- Vomitarse sangre o vómito que parece granos de café
- Tos con sangre o coágulos de sangre
- Aumento de moretones
- Mareos
- Debilidad
- Confusión
- Cambios en el habla
- Dolor prolongado de cabeza o dolor de cabeza muy intenso

- Pueden ocurrir **infecciones** durante el tratamiento con **PLIFOSIR**. Estas infecciones pueden ser serias y pueden llevar a la muerte. Dígame a su profesional de la salud de inmediato si tiene fiebre, escalofríos, debilidad, confusión o cualquier otro signo o síntoma de una infección durante el tratamiento con **PLIFOSIR**.
- **Disminución del recuento sanguíneo**. Recuentos sanguíneos disminuidos (glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos) son frecuentes con **PLIFOSIR**, pero también pueden ser graves. Su profesional de la salud deberá realizarle análisis de sangre mensuales para revisar sus recuentos sanguíneos.
- **Problemas cardíacos**. Se presentaron problemas graves en el ritmo cardíaco (arritmias ventriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular), falla cardíaca y muerte en personas tratadas con **PLIFOSIR**, especialmente en personas que tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, tienen una infección, o que tuvieron problemas cardíacos en el pasado. Comuníquese a su profesional de la salud si tiene cualquier síntoma de problemas en el ritmo cardíaco, como, por ejemplo, sentir que su corazón late de manera rápida e irregular, aturdimiento, mareos, falta de aire, hinchazón de los pies, tobillos o piernas, molestias en el pecho o desmayos. Si usted desarrolla alguno de estos síntomas, su médico podría hacer un control de su corazón (ECG) y podría cambiar su dosis de **PLIFOSIR**.
- **Presión arterial alta (hipertensión)**. El desarrollo o empeoramiento de presión arterial alta ha ocurrido en personas tratadas con **PLIFOSIR**. 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 **PLIFOSIR**, 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 de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y algunas veces, muerte. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre para controlarlos por SLT.

**Los efectos secundarios más frecuentes en adultos con neoplasias de células B (LCM, LLC, MW) incluyen:**

- Diarrea
- Cansancio
- Dolor muscular y óseo
- Erupción cutánea
- Hematomas

La diarrea es un efecto secundario frecuente en personas que toman **PLIFOSIR**. Beba mucho líquido durante el tratamiento con **PLIFOSIR** para ayudar a reducir el riesgo de pérdida excesiva de líquidos (deshidratación) por diarrea. Dígame a su médico si tiene diarrea que no desaparece.



## Proyecto Información para paciente

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de PLIFOSIR

Conservar a temperatura ambiente no mayor 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

#### Composición de PLIFOSIR

- El principio activo es ibrutinib. Cada cápsula dura contiene 140 mg de ibrutinib.
- Los demás componentes son: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio

- composición de la cápsula: Gelatina, Colorante de Dióxido de titanio, colorante azul brillante, azorrubina laca aluminica,

#### Aspecto del producto y contenido del envase

PLIFOSIR se presenta en cápsulas duras opacas, de cuerpo color blanco y tapa azul

Las cápsulas se suministran en un frasco de plástico PEAD con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno. Cada frasco contiene 90 ó 120 cápsulas.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Laboratorios Aspen S.A. Remedios 3439, C.A.B.A. – Argentina

Directora Técnica: Farm. Lorena Durante.

Certificado N° XXXXXXXX

**DURANTE** Firmado digitalmente por DURANTE Lorena Natalia  
Fecha: 2023.04.12 13:12:06 -03'00'

**JUAREZ** Firmado digitalmente por JUAREZ Miriam Patricia  
Fecha: 2023.04.12 13:12:06  
LIMES Manual  
CUIL 20047031932  




## PLIFOSIR

IBRUTINIB 140 mg - Cápsulas duras

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

### **FORMULA CUAL Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula dura contiene:

<b>Componente activo:</b>		
Ibrutinib	140,0	mg
<b>Excipientes:</b>		
Celulosa microcristalina	151,4	mg
Croscarmelosa sódica	23,0	mg
Lauril sulfato de sodio	14,0	mg
Estearato de magnesio	1,6	mg

<b>Composición de la cápsula:</b>		
Gelatina	99,3413	mg
Colorante Dióxido de Titanio (CI77891)	0,6428	mg
Colorante Azul brillante (CI 42090)	0,0136	mg
Azorrubina laca alumínica (CI 14720)	0,0023	mg

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores directos de la protein-quinasa, código ATC: L01EL01.

### **INDICACIONES**

#### **Linfoma de células del manto**

**PLIFOSIR** 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 estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios

#### **Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños**

**PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP)

#### **Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p**



**PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p

### **Macroglobulinemia de Waldenström**

**PLIFOSIR** está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW)

### **Linfoma de zona marginal**

**PLIFOSIR** está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en anti-CD20. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de acción**

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK.

La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las 13 vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

En modelos tumorales preclínicos, la combinación de ibrutinib y venetoclax produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado. La inhibición de la BTK por ibrutinib incrementa la dependencia de las células de la LLC del BCL-2, una vía de supervivencia celular, mientras que venetoclax inhibe el BCL-2, conduciendo a la apoptosis.

### **Farmacocinética**

#### Absorción

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



de  $680 \pm 517$  ng•h/ml. La administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 veces la exposición de ibrutinib en comparación con la administración después de un ayuno nocturno.

### Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{d,ss}/F$ ) es de aproximadamente 10000 litros.

### Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodiólico con una actividad inhibitora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. La influencia del CYP2D6 en el metabolismo de ibrutinib parece ser mínima.

Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de la CYP2D6.

### Eliminación

La depuración aparente ( $CL/F$ ) es de aproximadamente 1000 l/h. La vida media de ibrutinib es de 4 a 13 horas.

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de [ $^{14}C$ ]-ibrutinib radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas, la mayoría (80 %) se excretó en las heces y menos del 10 % en la orina. Ibrutinib inalterado representó aproximadamente el 1 % del producto radiomarcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.

## **Poblaciones especiales**

### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el aclaramiento de ibrutinib de la circulación.

### Sexo

Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el género no influye significativamente en el clearance de ibrutinib de la circulación.

### Peso corporal

Los datos de farmacocinética poblacional indicaron que el peso corporal (intervalo: de 41 a 146 kg; media [DE]: 83 [19 kg]) tuvo un efecto insignificante en el aclaramiento de ibrutinib.

### Insuficiencia renal

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 ( $CL_{cr} < 25$  l/min)



ni en pacientes que reciben diálisis.

### Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Un estudio realizado en sujetos con insuficiencia hepática mostró un incremento de 2,7; 8,2 y 9,8 veces en la exposición a ibrutinib ( $AUC_{last}$ ) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child -Pugh), moderada (Clase B de Child -Pugh) y grave (Clase C de Child -Pugh), respectivamente. La fracción libre de ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib ( $AUC_{libre, last}$ ) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **Lineamientos sobre la posología**

Administrar Ibrutinib 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. No se debe tomar con Jugo de pomelo o naranja.

### **Dosis**

#### **Linfoma de células del manto**

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

#### **Leucemia linfocítica crónica**

La dosis recomendada de Ibrutinib para tratar el LLC 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 Ibrutinib 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 Ibrutinib 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 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:

<b>Aparición de la toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para LCM luego de la recuperación</b> <b>Dosis inicial: 560 mg</b>	<b>Modificación de la dosis para LLC luego de la recuperación</b> <b>Dosis inicial: 420 mg</b>
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 Ibrutinib	Suspender Ibrutinib

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará Ibrutinib a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a Ibrutinib y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar Ibrutinib a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

#### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de Ibrutinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad, ya que no se ha establecido su eficacia.

### **Dosis omitida**

En caso de omitirse una dosis de Ibrutinib 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 Ibrutinib para compensar una omisión de dosis.

### **CONTRAINDICACIONES**

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

En los pacientes tratados con Ibrutinib está contraindicado el uso de preparar dos que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con Ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, tales como contusión, epistaxis y petequias; y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracranial y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con Ibrutinib. El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con Ibrutinib aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias graves con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con Ibrutinib. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias.

Se debe evitar el uso de suplementos tales como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El tratamiento con Ibrutinib se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

El mecanismo de los acontecimientos relacionados con hemorragia no se conoce completamente. No se ha estudiado a pacientes con diatésis hemorrágica congénita.

#### Leucostasis

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

#### Rotura del bazo

Se han notificado casos de rotura del bazo tras la interrupción del tratamiento con Ibrutinib. Se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía) cuando se interrumpa o suspenda el tratamiento con Ibrutinib. Hay que evaluar a los pacientes que presenten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo.



### Infecciones

En pacientes tratados con Ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

Se han notificado casos de infecciones fúngicas invasivas, incluidos casos de Aspergilosis, Criptococosis e infecciones por *Pneumocystis jirovecii* después del uso de ibrutinib. Los casos notificados de infecciones fúngicas invasivas se han asociado a desenlaces mortales.

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

### Citopenias

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

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se han notificado casos de EPI en pacientes tratados con Ibrutinib. Se deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir Ibrutinib y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Ibrutinib y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

### Arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca

Se han producido arritmias cardíacas mortales y graves e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Ibrutinib. Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  o con comorbilidades cardíacas, pueden correr mayor riesgo de sufrir eventos, incluyendo eventos cardíacos mortales súbitos. Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con



infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de signos de deterioro clínico de la función cardíaca y controlarlos clínicamente. Considere la posibilidad de realizar una evaluación adicional (p. ej., ECG, ecocardiograma), según lo indicado para los pacientes en los que existan comorbilidades cardiovasculares.

En pacientes con factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, evalúe cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib; se puede considerar un tratamiento alternativo.

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, Ibrutinib debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

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 Ibrutinib se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a Ibrutinib no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

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

#### Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con Ibrutinib, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión concomitante. Entre los casos con latencia notificada, el inicio del tratamiento con Ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue después de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78% y más de 6 meses en el 44% de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con el tratamiento con Ibrutinib. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una carga tumoral alta antes del inicio del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las precauciones adecuadas.

#### Cáncer de piel distinto del melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel distinto del melanoma en los pacientes tratados con Ibrutinib que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios agrupados de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.



### Hipertensión

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

### Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con Ibrutinib. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. La LHH se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas de la LHH. Hay que evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

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

#### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, Ibrutinib puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con Ibrutinib.

#### Embarazo

No se debe utilizar Ibrutinib durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

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

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

*Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib*



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

#### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman ibrutinib con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la  $C_{\max}$  6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, cobicistat, voriconazol y posaconazol). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de ibrutinib a 140 mg durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente ibrutinib (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

#### *Inhibidores leves del CYP3A4*

Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores leves del CYP3A4, azitromicina y fluvoxamina, pueden aumentar en  $<2$  veces el AUC de ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

La administración conjunta de zumo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4.

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

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

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición ( $C_{\max}$  y AUC) a ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia. Se pueden usar inductores



leves concomitantemente con Ibrutinib, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una  $C_{max}$  más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días. No hay evidencia de que la  $C_{max}$  más baja tenga relevancia clínica y medicamentos que aumentan el pH del estómago (por ejemplo, los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivotaes.

*Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por ibrutinib*

Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de Ibrutinib. Ibrutinib puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

En los estudios de ibrutinib (420 mg) en combinación con venetoclax (400 mg) en pacientes con LLC, se observó un aumento de la exposición a venetoclax (aproximadamente 1,8 veces según el AUC) en comparación con los datos de monoterapia de venetoclax.

En un estudio de interacciones medicamentosas en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de ibrutinib no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato de CYP2B6 bupropión.

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

La influencia de Ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban tomando Ibrutinib y esto se debe tener en cuenta al evaluar la capacidad de un paciente para conducir o utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia (p.ej., hematomas), exantema, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 ( $\geq 5\%$ )

fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con ibrutinib agrupadas según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla1: Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Neumonía*, #	12	7
		Infección de las vías respiratorias altas	21	1
		Infección cutánea*	15	2
	Frecuentes	Septicemia*, #	3	3
		Infección de las vías urinarias	9	1
		Sinusitis*	9	1
	Poco Frecuentes	Infecciones criptocócicas*	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis*, #	<1	<1
		Infecciones por Aspergillus*	<1	<1
Reactivación de la Hepatitis B@, #		<1	<1	
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma*	5	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy Frecuentes	Neutropenia*	39	31
		Trombocitopenia*	29	8
		Linfocitosis*	15	11
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	4	4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*, #	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	9	1
	Poco Frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1

Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Mareo Cefalea	12 19	<1 1
	Frecuentes	Neuropatía periférica*	7	<1
	Poco Frecuentes	Accidente cerebrovascular#	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio	<1	<1
Ictus isquémico#		<1	<1	
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	6	0
	Poco Frecuentes	Hemorragia en el ojo‡	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca*, # Fibrilación auricular	2 8	1 4
	Poco Frecuentes	Taquiarritmia ventricular*,# Paro cardíaco#	1 <1	<1 <1
Trastornos vasculares	Muy Frecuentes	Hemorragia*, #	35	1
		Hematomas*	27	<1
		Hipertensión*	18	8
Frecuentes	Epistaxis	9	<1	
	Petequias	7	0	
Poco Frecuentes	Hematoma subdural#	1	<1	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	47	4
		Vómitos	15	1
		Estomatitis*	17	1
		Náuseas	31	1
		Estreñimiento	16	<1
		Dispepsia	11	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco Frecuentes	Insuficiencia hepática*,#	<1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	34	3
	Frecuentes	Urticaria	1	<1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasia	4	0
	Poco frecuentes	Angioedema	<1	<1
Paniculitis* Dermatosis neutrofilica*		<1 <1	<1 <1	
Raras	Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dolor musculoesquelético*	36	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	19	1
		Edema periférico	16	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	10	<1

‡ Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

\* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.





‡ En algunos casos asociado con pérdida de visión.  
# Incluye acontecimientos con desenlace mortal.  
@ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

### **PRESENTACIÓN**

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

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente no mayor 30°C, al abrigo de la luz en su envase original.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Laboratorios Aspen S.A. Remedios 3439, C.A.B.A. – Argentina

Directora Técnica: Farm. Lorena Durante.

Certificado N° XXXXXXXX

**DURANTE  
Lorena  
Natalia**

Firmado digitalmente  
por DURANTE Lorena  
Natalia  
Fecha: 2023.04.12  
13:13:10 -03'00'

**JUAREZ  
Miriam  
Patricia**

Firmado digitalmente  
por JUAREZ Miriam  
LIMERES Manuel  
Rodolfo  
Fecha: 2023.04.12  
13:12:59 -03'00'

**Proyecto de Rótulo Primario**

**PLIFOSIR  
IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula dura contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes c.s

Contenido: 90 cápsulas duras

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz en su envase original

Mantener fuera del alcance de los niños

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

**DURANT**  
**E Lorena**  
**Natalia**

Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2023.01.02  
14:59:49 -03'00'

**JUAREZ**  
**Miriam**  
**Patricia**

Firmado digitalmente  
por JUAREZ Miriam  
Patricia  
Fecha: 2023.01.02  
15:12:37 -03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

**Proyecto de Rótulo Primario**

**PLIFOSIR  
IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada cápsula dura contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes c.s

Contenido: 120 cápsulas duras

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, al abrigo de la luz en su envase original

Mantener fuera del alcance de los niños

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

**DURANT**  
**E Lorena**  
**Natalia**  
Digitally signed  
by DURANTE  
Lorena Natalia  
Date: 2023.01.02  
15:00:34 -03'00'

**JUAREZ**  
**Miriam**  
**Patricia**  
Firmado digitalmente  
por JUAREZ Miriam  
Patricia  
Fecha: 2023.01.02  
15:13:01 -03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

31 de agosto de 2023

**DISPOSICIÓN N° 6956**

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

**CERTIFICADO N° 59930**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000339-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

674668



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 31 DE AGOSTO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 6956

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59930

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: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PLIFOSIR

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>
CROSCARMELOSA SODICA 23 mg POLVO COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,6428 mg CÁPSULA CELULOSA MICROCRISTALINA 151,4 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg POLVO AZORRUBINA LACA ALUMINICA (CI 14720) 0,0023 mg CÁPSULA LAURIL SULFATO DE SODIO 14 mg POLVO COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,0136 mg CÁPSULA GELATINA 99,3413 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP CON CIERRE DE SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE DE SILICA

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 90 Y 120 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO UN FRASCO CON 90 CAPSULAS DURAS

CAJA CONTENIENDO UN FRASCO CON 120 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo 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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE27

Acción terapéutica: Agente antineoplásico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Linfoma de células del manto PLIFOSIR 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 estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños PLIFOSIR está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p PLIFOSIR está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p Macroglobulinemia de Waldenström PLIFOSIR está indicado para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW) Linfoma de zona marginal PLIFOSIR está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos una terapia previa basada en anti-CD20. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**b)Acondicionamiento primario:**

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

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	di-2019-4751-apn-anmat#msyds	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000339-18-1



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

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

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

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