



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12655-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 13 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003668-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003668-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IMBRUVICA / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, IBRUTINIB 140 mg; aprobada por Certificado N° 57.817.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMBRUVICA / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, IBRUTINIB 140 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26618541-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.817, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003668-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.13 09:24:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



PROYECTO DE PROSPECTO

IMBRUVICA
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Estadounidense
Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina dura contiene:
Ibrutinib 140 mg

Excipientes:
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Lauril sulfato de sodio
Estearato de magnesio

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE27.

INDICACIONES

Linfoma de células del manto

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que recibieron al menos un tratamiento previo.

Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios [ver *Estudios Clínicos*].

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IE-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 1 de 38

FARM. VALERIA K. LATOR
COORDINADORA TÉCNICA
NAC. Nº 16053

Apoderada

página 1 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



23

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) [ver *Estudios Clínicos*].

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

IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p [ver *Estudios Clínicos*].

Macroglobulinemia de Waldenström

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

Linfoma de zona marginal

IMBRUVICA 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 [ver *Estudios Clínicos*]. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo confirmatorio.

DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{25}H_{24}N_6O_2$ y un peso molecular de 440,50. Ibrutinib es totalmente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM
QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 2 de 38

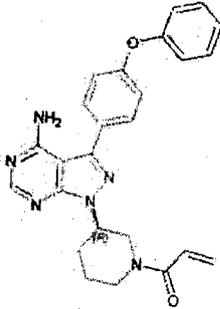
FARM. VALERIA A. LATORRE
CO-DIRECTORA TECNICA
AT. NAC. N° 1606

Farm. Valeria A. Latorre
Página 2 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

74



IMBRUVICA (ibrutinib) cápsulas para administración oral se suministran en forma de cápsulas blancas opacas que contienen 140 mg de ibrutinib como principio activo. Cada cápsula también contiene los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y tinta negra. Cada cápsula opaca blanca está marcada con "ibr 140 mg" en tinta negra.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y de 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 ráfico de células B, la quimiotaxis, y la adhesión. Los estudios preclínicos demuestran que ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato *in vitro*.

Farmacodinamia

En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó > 90 % de ocupación del sitio activo de BTK en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib $\geq 2,5$ mg/kg/día (≥ 175 mg/día para un peso promedio de 70 kg).

En sujetos sanos, en una dosis única 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg), ibrutinib no prolongó el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante.

Specialist: SF

MAF revision: IM

QC: MEG

HA approval date:

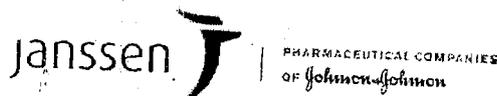
AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 3 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
D-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Acceso
Farmoso
Lautica: A.
Página 3 de 38
Aprobada

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



75

Farmacocinética

Absorción

Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC en estado estacionario (media \pm desviación estándar) observado en pacientes con dosis de 560 mg es de 953 ± 705 ng·h/ml y en pacientes tratados con dosis de 420 mg es de 680 ± 517 ng·h/ml. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno ($n = 8$) fue del 2,9 % (IC del 90 % = 2,1 - 3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La administración con alimentos aumenta aproximadamente 2 a 4 veces la $C_{m\acute{a}x}$ y 2 veces el AUC, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el intervalo de 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 683 litros y el volumen aparente de distribución en estado estacionario ($V_{d,ss}/F$) fue de aproximadamente 10000 litros.

Metabolismo

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

Eliminación

La depuración de la dosis intravenosa fue de 62 y 76 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. Conforme con un efecto de primer paso, la depuración oral aparente es de aproximadamente 2000 y 1000 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de [^{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 excretado en las heces y nada en la orina, el resto de la dosis fueron metabolitos.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 4 de 38


FANNY VALERA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053


Farmoso
J. S. Leutic S.A.
página 4 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



Edad

En pacientes de edad avanzada (67 a 81 años de edad) se predice una exposición a ibrutinib 14% mayor. No se requiere el ajuste de la dosis por edad.

Género

El género no altera la depuración sistémica de ibrutinib.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Interacciones medicamentosas

Administración concomitante de ibrutinib con inhibidores de CYP3A

En un ensayo de diseño secuencial de 18 voluntarios sanos en ayunas, se administró una dosis única de 120 mg de IMBRUVICA como único agente en el Día 1 y una dosis única de 40 mg de IMBRUVICA en el día 7 en combinación con 400 mg de ketoconazol (administrado diariamente los días 4 - 9). El ketoconazol aumentó 29 veces la C_{max} de la dosis normalizada de ibrutinib y 24 veces el AUC. Las simulaciones que emplean condiciones de ayuno indican que los inhibidores moderados de CYP3A diltiazem y eritromicina pueden aumentar de 5 a 8 veces el AUC de ibrutinib.

Administración concomitante de ibrutinib con inductores de CYP3A

Los datos farmacocinéticos de un ensayo especializado de interacción medicamentosa indicaron que la rifampicina (un inductor potente de CYP3A) disminuye más de 13 y 10 veces la C_{max} y el

Specialist: SF

MAF revision: IM

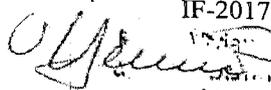
QC: MEG

HA approval date:

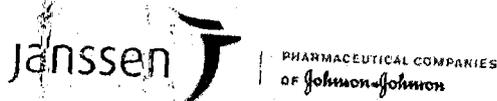
AR_IBRU_CAP_Phl_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 5 de 38


Farmos
Farmos S.A.
Apoderada
Página 5 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



AUC de ibrutinib. Las simulaciones que usan PBPK sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir hasta 3 veces el AUC de ibrutinib.

Administración concomitante de ibrutinib con sustratos de CYP

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

Administración concomitante de ibrutinib con sustratos de los transportadores

Los estudios *in vitro* indican que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) o transportadores BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama) pero es un inhibidor *in vitro* de P-gp y BCRP. Es poco probable que ibrutinib sistémico sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ($[I]_i/K_i < 0,1$) pero puede inhibir BCRP. Ibrutinib puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal debido a concentraciones locales más altas después de una dosis oral. La administración concomitante por vía oral de sustratos de P-gp o BCRP con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina, metotrexato) e Imbruvica puede aumentar su concentración en sangre.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

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

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

Specialist: SF

HA approval date:

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

MAF revision: IM

QC: MEG

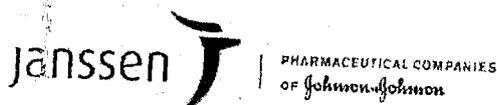
AR_IBRU_CAP_Phl_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 6 de 38

Mano Firmada
Apostillada

página 6 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células del manto

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

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

Tabla 1: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del investigador en pacientes LCM

| | Total (N=111) |
|--|-----------------|
| TRG (%) | 65,8 |
| IC del 95% (%) | (56,2, 74,5) |
| RC (%) | 17,1 |
| RP (%) | 48,6 |
| Mediana de la DDR en meses, IC del 95% | 17,5 (15,8, NA) |

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa. RP = respuesta parcial; NA = no alcanzada

Un Comité de Revisión Independiente (CRI) realizó una lectura e interpretación en forma independiente de las imágenes. La revisión del CRI demostró una TRG del 69%.

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses.

Linfocitosis

Después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA ocurrió un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir, $\geq 50\%$ de aumento desde el inicio y por encima del recuento

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Ph_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

FARM. VALERIA A. LATOR
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

F. Mariana Hermoso

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 7 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



absoluto de linfocitos de 5000/ μ l) en el 33 % de los pacientes del estudio de LCM. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante las primeras semanas de tratamiento con IMBRUVICA y se resuelve en una mediana de 8 semanas.

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños

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

Estudio 1

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

IMBRUVICA se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la TRG y la DDR de acuerdo con una versión modificada de los criterios sobre LLC del Grupo de Trabajo Internacional (GTI). La TRG fue del 58,3% (IC del 95%: 43,2%, 72,4%), todas respuestas parciales. Ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa. La DDR varió de 5,6 a 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DDR.

Estudio 2

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

Specialist: SF

MAF revision: IM

QC: MEG

HA approval date:

AR_IBRU_CAP_Ph_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

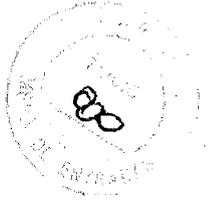
F Mariana Hermoso

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 8 de 38

Apudat...

página 8 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



Los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestran en la Tabla 2 y las curvas de Kaplan-Meier para SLP (supervivencia libre de progresión) evaluada por un CRI (comité de revisión independiente) de acuerdo con los criterios del GTI-LLC, y para la SG (supervivencia global) se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 2: Resultados de eficacia en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 2

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

^a Mediana de SG no alcanzada en ningún grupo

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

IC = intervalo de confianza; CR = cociente de riesgo; NA = no alcanzada

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 9 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 18053

AG: ...
 página 9 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817

(Meses)



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

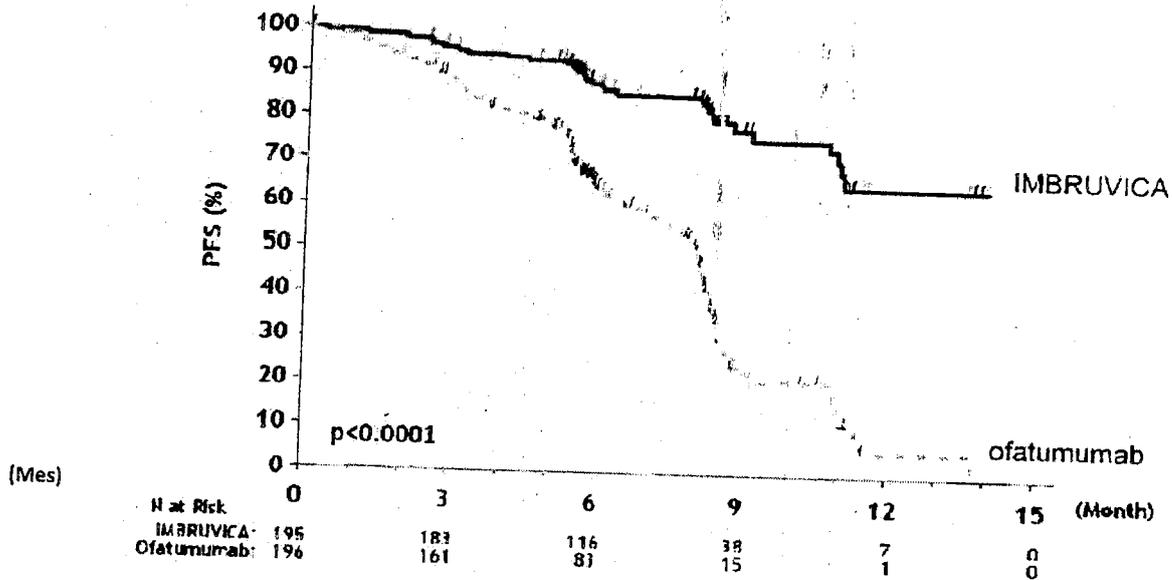
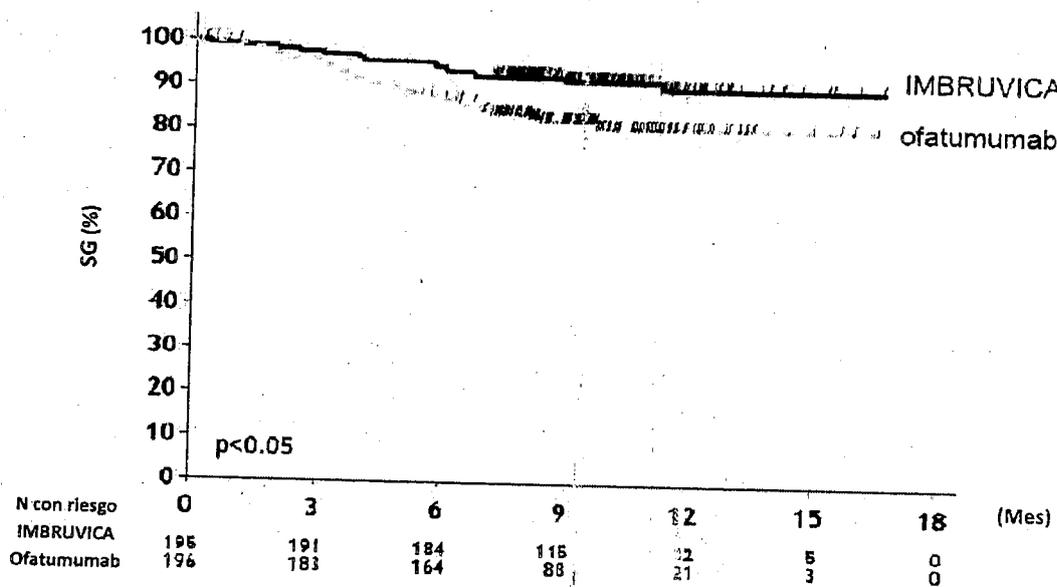


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (población con intención de tratar) en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 2



HA approval date:

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. Nº 16053

F

Viviana Hermoso

Agente de Control

Apoderada

página 10 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



LLC/LLP con delección 17p (del 17p LLC/LLP) en el Estudio 2

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

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC / LLP con delección 17p en el Estudio 2

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

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

IC = intervalo de confianza; CR = cociente de riesgos, NA = no alcanzada

Estudio 3

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado de IMBRUVICA frente a clorambucilo en pacientes con LLC o LLP sin tratamiento previo de 65 años o mayores. Los pacientes (n = 269) se aleatorizaron 1:1 para recibir 420 mg de IMBRUVICA una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o para recibir clorambucilo con una dosis inicial de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con un permiso de aumentos de dosis intrapacientes de hasta 0,8 mg/kg según la tolerabilidad.

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

Viviana Hermoso

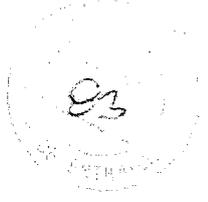
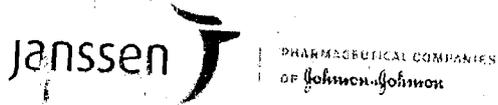
IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Agente de Control
Apoderada

Página 11 de 38

FARM VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (27%) y sudoración nocturna (25%).

Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, se registraron 32 eventos de muerte [11 (8,1%) y 21 (15,8%) en los grupos de tratamiento con IMBRUVICA y clorambucilo, respectivamente]. Con 41% de los pacientes transferidos de clorambucilo a IMBRUVICA, el análisis de supervivencia global en la población de pacientes con intención de tratar produjo un CR estadísticamente significativo de 0,44 [IC de 95% (0,21, 0,92)] y estimados de una tasa de supervivencia en 2 años de 94,7% [IC de 95% (89,1, 97,4)] y 84,3% [IC de 95% (75,7, 89,6)] en los grupos tratados con IMBRUVICA y clorambucilo, respectivamente.

Los resultados de eficacia del Estudio 3 se demuestran en la Tabla 4 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, evaluada por un CRI de acuerdo con los criterios del GTI-LLC se muestra en la figura 3.

Tabla 4: Resultados de eficacia en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 3

| Criterio de valoración | IMBRUVICA N=136 | Clorambucilo N=133 |
|---|--------------------|-----------------------|
| Supervivencia libre de progresión^a | | |
| Número de eventos (%) | 15 (11,0) | 64 (48,1) |
| Progresión de la enfermedad | 12 | 57 |
| Eventos de muerte | 3 | 7 |
| Mediana (IC del 95 %), meses | NA | 18,9 (14,1, 22,0) |
| CR ^b (IC del 95) | 0,16 (0,09, 0,28) | |
| Tasa de respuesta global^a (RC + RP) | 82,4 % | 35,3 % |
| Valor p | < 0,0001 | |

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

^b CR = cociente de riesgo; NA = no alcanzada

Specialist: SF

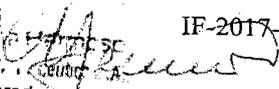
HA approval date:


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IERU_CAP_PHI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es


V/Ma. [Signature]
Ag. [Signature]
Apoderada

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 12 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817

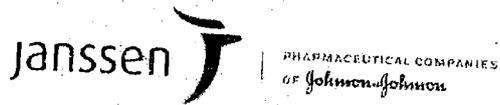
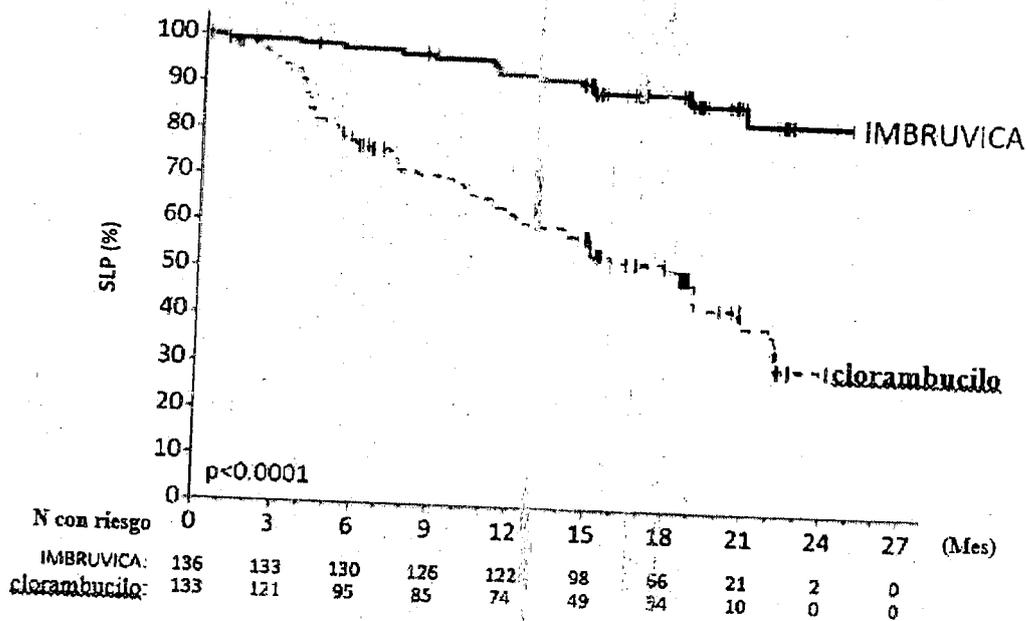


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (población con intención de tratar) en Pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3



Estudio 4

Se realizó un estudio aleatorio, multicéntrico, doble ciego, Fase 3 de IMBRUVICA en combinación con bendamustina y rituximab (BR) versus placebo + BR, en pacientes con LLC o LLP previamente tratados. Los pacientes (n=573) fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir, ya sea IMBRUVICA dosis diaria de 420 mg o placebo en combinación con BR hasta la progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR por un máximo de 6 ciclos de 28 días. Bendamustina fue dosificada a 70 mg/m², en infusión IV durante 30 minutos en el Ciclo 1, Días 2 y 3 y en los Ciclos 2-6, Días 1 y 2 hasta 6 ciclos. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, Día 1, y 500 mg/m² los Ciclos 2 a 6, Día 1.

La edad mediana fue de 64 años (intervalo, 31 a 86 años), 66% de los pacientes fueron hombres y 91% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado de desempeño ECOG basal de 0 ó 1. El tiempo mediano desde el diagnóstico fue de 5,9 años y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo, 1 a 11 tratamientos). En condiciones basales, 56% de los pacientes tenían por lo menos un tumor ≥ 5 cm y 26% presentaban delección 11q.

Specialist: SF

HA approval date:

FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

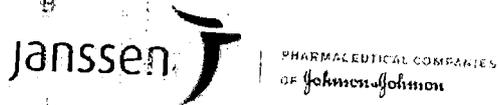
Mana Hermoso

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 13 de 38

Apoderada

página 13 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



85

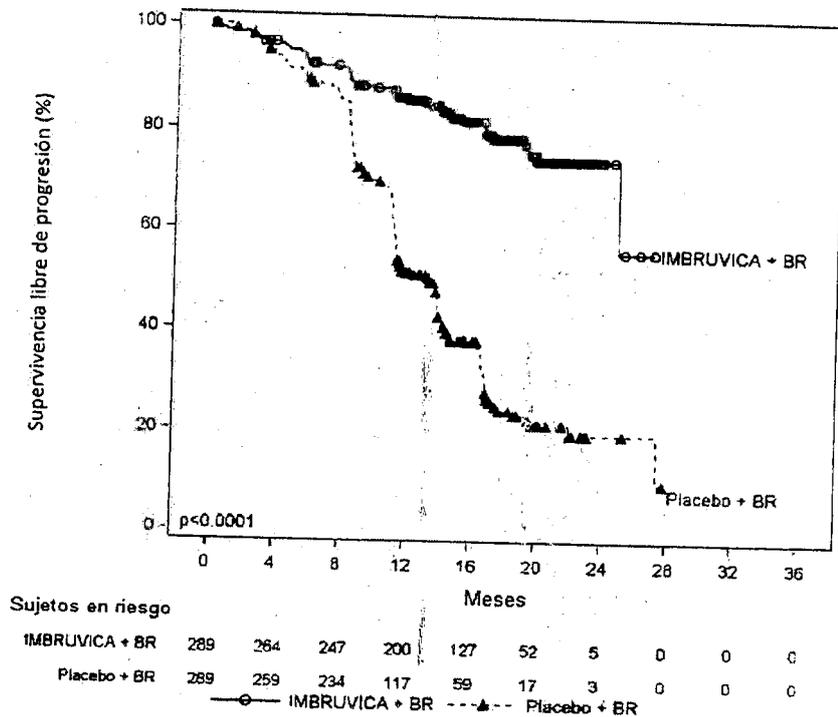
Los resultados de eficacia del Estudio 4 se muestran en la Tabla 5 y las curvas de Kaplan-Meier de SLP en la Figura 4.

Tabla 5: Resultados de Eficacia en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 4

| Criterio de valoración | IMBRUVICA + BR N=289 | Placebo + BR N=289 |
|--|-------------------------|-----------------------|
| Supervivencia Libre de Progresión^a | | |
| Número de Eventos (%) | 56 (19,4) | 183 (63,3) |
| Mediana (IC de 95%), meses | No alcanzada | 13,3 (11,3, 13,9) |
| CR (IC de 95%) | 0,20 (0,15, 0,28) | |
| Tasa de Respuesta Global ^a | 82,7% | 67,8% |

^a Evaluado por el CRI, 24 sujetos (8,3%) en el brazo de IMBRUVICA + BR y 6 sujetos (2,1%) en el brazo placebo + BR alcanzaron una respuesta completa.
 BR = bendamustina y rituximab; IC = intervalo de confianza; CR = cociente de riesgo.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Población con intención de tratar) en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 4



Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 14 de 38

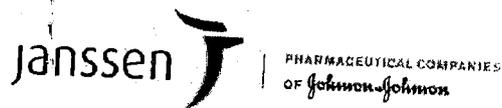
[Signature]
 FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

Viviana Hermoso

Apoderada

página 14 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



Linfocitosis

Al iniciarse el tratamiento con IMBRUVICA, un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento $\geq 50\%$ con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de $5.000/\mu\text{l}$) ocurrió en el 66 % de los pacientes del estudio de LLC. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de tratamiento con IMBRUVICA y se resuelve en una mediana de 14 semanas (rango, 0,1 a 104 semanas). Cuando IMBRUVICA fue administrado con quimioterapia, la linfocitosis fue del 7% con IMBRUVICA + BR en comparación con 6% con placebo + BR.

Macroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA en MW se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (rango, 44 a 86 años), el 76% eran varones y el 95% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 2 (rango de 1 a 11 tratamientos). Al inicio, la mediana del valor del IgM sérico era de 3,5 g/dl (rango de 0,7 a 8,4 g/dl).

IMBRUVICA se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un CRI utilizando los criterios adoptados del Grupo de Trabajo Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström. Las respuestas, definidas como respuesta parcial o mejor, por el CRI se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del CRI en Pacientes con MW en el Estudio 5

| | Total (N=63) |
|---|------------------|
| Tasa de respuesta (RC+RPMB+RP), (%) | 61,9 |
| IC del 95% (%) | (48,8, 73,9) |
| Respuesta completa (RC) | 0 |
| Respuesta parcial muy buena (RPMB), (%) | 11,1 |
| Respuesta parcial (RP), (%) | 50,8 |
| Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango) | NA (2,8+, 18,8+) |

IC = intervalo de confianza; NA = no alcanzado

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 15 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Viviana Hermoso
Ag. Apoderada

página 15 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



87

Linfoma de zona marginal

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA en LZM fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo en pacientes que recibieron por lo menos una terapia previa. El análisis de eficacia incluyó 63 pacientes con 3 subtipos de LZM: tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT; N=32), nodal (N=17) y esplénico (N=14). La mediana de la edad fue de 66 años (rango, 30 a 92 años), el 59% eran mujeres y 84% caucásicos. Noventa y dos por ciento de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1 y 8% tenía un estado funcional ECOG de 2. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 3,8 años y la mediana de número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo, 1 a 9 tratamientos).

IMBRUVICA fue administrado oralmente a la dosis de 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por los investigadores y por un CRI, utilizando los criterios adoptados del Grupo de Trabajo Internacional en linfoma maligno. Las respuestas de acuerdo con el CRI se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Tasa de Respuesta Global (TRG) y Duración de la Respuesta (DDR) basada en la Evaluación del CRI en Pacientes con LZM en el Estudio 6

| | Total (N=63) |
|--|---------------|
| Tasa de Respuesta (RC + RP), (%) | 46,0% |
| IC del 95% (%) | (33,4, 59,1) |
| Respuesta Completa (RC), (%) | 3,2 |
| Respuesta Parcial (RP), (%) | 42,9 |
| Mediana de duración de la respuesta, meses (rango) | NA (16,7, NA) |

IC = intervalo de confianza, NA = no alcanzada
Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio = 19,4 meses

La mediana del tiempo de respuesta fue de 4,5 meses (rango, 2,3 a 16,4 meses). Las tasas de respuesta global fueron 46,9%, 41,2% y 50,0% para los 3 subtipos de LZM (MALT, nodal y esplénico), respectivamente.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lineamientos sobre la posología

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053



IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 16 de 38

Viviana Harms

JG. ... S.A.

página 16 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Dosis

Linfoma de células del manto y Linfoma de zona marginal

La dosis recomendada de IMBRUVICA para tratar el LCM y LZM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños y Macroglobulinemia de Waldenström

La dosis recomendada de IMBRUVICA para tratar el LLC / LLP y MW es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis recomendada de IMBRUVICA para LLC / LLP cuando es utilizado en combinación con bendamustina y rituximab (administrados cada 28 días por hasta 6 ciclos) es 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

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

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

| Aparición de la toxicidad | Modificación de la dosis para LCM y LZM luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg | Modificación de la dosis para LLC / LLP y MW luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg |
|---------------------------|---|--|
| Primera | Reanudar con 560 mg diarios | Reanudar con 420 mg diarios |
| Segunda | Reanudar con 420 mg diarios | Reanudar con 280 mg diarios |
| Tercera | Reanudar con 280 mg diarios | Reanudar con 140 mg diarios |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IB_RU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

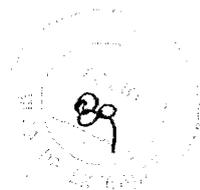
IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 17 de 38

Apoderada
página 17 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Janssen-Johnson



| | | |
|--------|---------------------|---------------------|
| Cuarta | Suspender IMBRUVICA | Suspender IMBRUVICA |
|--------|---------------------|---------------------|

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A

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

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

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

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

Modificaciones de la dosis para usar en insuficiencia hepática

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

Dosis omitida

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

CONTRAINDICACIONES

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: 1M

QC: MEG

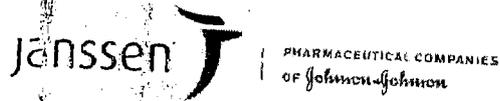
AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V:3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 18 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
CO. DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. Nº 16053

página 18 de 38 - Latorre S.A.
Apoderada

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragias

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

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

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

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

Infecciones

Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales con el tratamiento de IMBRUVICA. El 14 al 29% de los pacientes tuvieron infecciones de Grado 3 o mayores [ver *Reacciones Adversas*]. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con IMBRUVICA. Evaluar a los pacientes por fiebre e infecciones y tratar adecuadamente.

Citopenias

Se produjeron citopenias de Grado 3 ó 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (rango, 13 a 29%), trombocitopenia (rango, 5 a 17%) y anemia (rango, 0 a 13%) basado en mediciones de laboratorio en pacientes tratados con IMBRUVICA como agente único. Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Fibrilación auricular

Se produjeron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9%) en pacientes tratados con IMBRUVICA, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Ph_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 19 de 38

FARU MALENA A. LATOR
COORDINADORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Apoderada

página 19 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



manifiesten síntomas arrítmicos (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. La fibrilación auricular debe ser abordada adecuadamente y si persiste, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA y seguimiento de las guías de modificación de la dosis [ver *Posología y Modo de administración*].

Hipertensión

Se produjeron casos de hipertensión (rango, 6 a 17 %) en pacientes tratados con IMBRUVICA con una mediana de tiempo hasta la aparición de 4,6 meses (rango, 0,03 a 22 meses). Monitorear a los pacientes por hipertensión de reciente aparición o hipertensión que no sea adecuadamente controlada después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA. Ajustar los medicamentos antihipertensivos y/o iniciar tratamiento antihipertensivo según corresponda.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se informaron otras neoplasias malignas (rango, 3% a 16%), incluidos carcinomas (rango, 1 a 4%) en pacientes tratados con IMBRUVICA. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (rango, 2 a 13%).

Síndrome de lisis tumoral

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

Toxicidad embriofetal

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Inhibidores de CYP3A

Specialist: SF

HA approval date:

MAF Revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 20 de 38

FARMA VALERIA A. LATORRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

V. María C. ...
J. G. ...
apoderada

página 20 de 38



Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



Ibrutinib es metabolizado principalmente a través del citocromo P450 enzima 3A (CYP3A). En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la $C_{máx}$ y 24 veces el AUC de ibrutinib. La dosis más alta de ibrutinib que se evaluó en ensayos clínicos fue de 12,5 mg/kg (dosis efectivas de 840 a 1400 mg) administrada durante 28 días con valores de AUC de dosis única de 1445 ± 869 ng • h/ml, que es aproximadamente 50 % mayor que las exposiciones en estado estacionario observado en la dosis más alta indicada (560 mg).

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

Evitar el pomelo y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento IMBRUVICA ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A [ver *Posología y Modo de administración y Propiedades Farmacológicas*].

Inductores de CYP3A

La administración de IMBRUVICA con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó aproximadamente 13 veces la $C_{máx}$ y 10 veces el AUC de ibrutinib.

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

IMBRUVICA, un inhibidor de la quinasa, puede causar daño fetal según los hallazgos en animales. En los estudios de reproducción realizados en animales la administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso

Specialist: SF

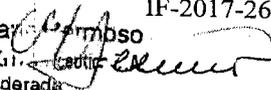
HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

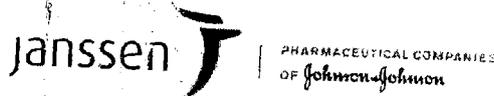

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.A.C. N° 16053


J. A. Castro
Apoderada

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 21 de 38

página 21 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



93

malformaciones, con exposiciones de hasta 2- 20 veces las dosis clínicas de 420- 560 mg diarios [Ver Datos]. Si se usa IMBRUVICA durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada recibe IMBRUVICA, se le debe advertir a la paciente sobre los posibles peligros para el feto.

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

Datos de animales

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

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

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 22 de 38

ARNE VALERIA A. LA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 18053

Apoderada
página 22 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con IMBRUVICA.

Anticoncepción

Mujeres

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

Hombres

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

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 905 pacientes de estudios clínicos de IMBRUVICA, el 62% tenía ≥ 65 años mientras que el 21% tenía ≥ 75 . No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada. Casos de anemia (todos los grados) y de neumonía de Grado 3 o superior ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA.

Insuficiencia hepática

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

La seguridad de IMBRUVICA no se ha evaluado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a severa según los criterios de Child-Pugh.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: 1.1

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

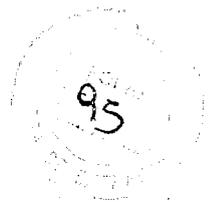
Página 23 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

J. G. R. M. S. A.
Apoderada

página 23 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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

Plasmaféresis

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia de ensayos clínicos

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

Linfoma de células del manto

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

Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las

Specialist: SF

HA approval date:

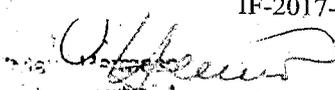
MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Ph_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

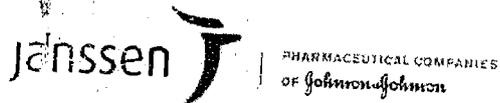
IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
Página 24 de 38


FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053


Aprobada

página 24 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



96

vías respiratorias altas, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (ver las Tablas 8 y 9).

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

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

En la Tabla 8 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa $\geq 10\%$ en el estudio de LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de IMBRUVICA como agente único.

Tabla 8: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LCM (N = 111)

| Clasificación por sistemas y órganos | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
|---|---|----------------------|-----------------|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 51 | 5 |
| | Náuseas | 31 | 0 |
| | Constipación | 25 | 0 |
| | Dolor abdominal | 24 | 5 |
| | Vómitos | 23 | 0 |
| | Estomatitis | 17 | 1 |
| | Dispepsia | 11 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas | 34 | 0 |
| | Infección de las vías urinarias | 14 | 3 |
| | Neumonía | 14 | 7 |
| | Infecciones de la piel | 14 | 5 |
| | Sinusitis | 13 | 1 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga | 41 | 5 |
| | Edema periférico | 35 | 3 |
| | Pirexia | 18 | 1 |
| | Astenia | 14 | 3 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hematomas | 30 | 0 |
| | Erupción cutánea | 25 | 3 |
| | Petequias | 11 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético | 37 | 1 |
| | Espasmos musculares | 14 | 0 |
| | Artralgia | 11 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | 27 | 4 |
| | Tos | 19 | 0 |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: M

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 25 de 38

FARM. VADENIA S. LATOR
 CO. DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N.º 18053

Asesorada
 página 25 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



98

combinación con bendamustina y rituximab o placebo en combinación con bendamustina y rituximab.

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 1, 2, 3 y 4 en pacientes con LLC/LLP que recibieron IMBRUVICA ($\geq 20\%$) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, erupción cutánea, hematomas, fatiga, pirexia y hemorragia. Del 4% al 10% de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en los Estudios 1, 2, 3 y 4 suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, erupción cutánea y neutropenia (1 % cada una). Aproximadamente el 6% de los pacientes sufrió eventos adversos que produjeron una reducción de la dosis.

Estudio 1

En la Tabla 10 y 11 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa $\geq 10\%$ con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el ensayo de LLC / LLP (N = 51) que empleó 420 mg diarios de IMBRUVICA como agente único en pacientes con LLC / LLP previamente tratado.

Tabla 10: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LLC / LLP (N = 51) en el Estudio 1

| Clasificación por sistemas y órganos | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
|---|---|----------------------|-----------------|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 59 | 4 |
| | Constipación | 22 | 2 |
| | Náuseas | 20 | 2 |
| | Estomatitis | 20 | 0 |
| | Vómitos | 18 | 2 |
| | Dolor abdominal | 14 | 0 |
| | Dispepsia | 12 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas | 47 | 2 |
| | Sinusitis | 22 | 6 |
| | Infecciones de la piel | 16 | 6 |
| | Neumonía | 12 | 10 |
| | Infección de las vías urinarias | 12 | 2 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga | 33 | 6 |
| | Pirexia | 24 | 2 |
| | Edema periférico | 22 | 0 |
| | Astenia | 14 | 6 |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IFRU_CAP_Phl_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

Página 27 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053

Mano de firma
 J. J. Lator
 Apoderada

página 27 de 38

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



| Clasificación por sistemas y órganos | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
|--|-------------------------------|----------------------|-----------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Escalofríos | 12 | 0 |
| | Hematomas | 51 | 2 |
| | Erupción cutánea | 25 | 0 |
| | Petequias | 16 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | 22 | 0 |
| | Dolor bucofaringeo | 14 | 0 |
| | Disnea | 12 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético | 25 | 6 |
| | Artralgia | 24 | 0 |
| | Espasmos musculares | 18 | 2 |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos | 20 | 0 |
| | Dolor de cabeza | 18 | 2 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito | 16 | 2 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas | Segundas neoplasias malignas* | 12* | 0 |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | 16 | 8 |

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

Tabla 11: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con LLC / LLP (N = 51) en el Estudio 1

| | Porcentaje de pacientes (N=51) | |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
| Disminución de las plaquetas | 69 | 12 |
| Disminución de los neutrófilos | 53 | 26 |
| Disminución de la hemoglobina | 43 | 0 |

* Basado en las mediciones de laboratorio según criterios del GTI-LLC y las reacciones adversas.

Estudio 2

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 12 y 13 reflejan la exposición de IMBRUVICA con una mediana de duración de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una mediana de duración de 5,3 meses en el Estudio 2 en pacientes con LLC / LLP previamente tratados.

Tabla 12: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con IMBRUVICA en pacientes con LLC / LLP en el Estudio 2

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IERU_CAP_Phl_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

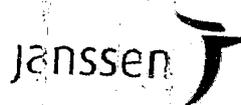
Página 28 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 16053

Apoderada

página 28 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



PHARMACEUTICAL COMPANIES
 of Johnson & Johnson

100

| Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa | IMBRUVICA (N=195) | | Ofatumumab (N=191) | |
|---|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 48 | 4 | 18 | 2 |
| Náusea | 26 | 2 | 18 | 0 |
| Estomatitis* | 17 | 1 | 6 | 1 |
| Constipación | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Vómitos | 14 | 0 | 6 | 1 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | |
| Pirexia | 24 | 2 | 15 | 1 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de las vías respiratorias altas | 16 | 1 | 11 | 2 |
| Neumonía* | 15 | 10 | 13 | 9 |
| Sinusitis* | 11 | 1 | 6 | 0 |
| Infección de las vías urinarias | 10 | 4 | 5 | 1 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea* | 24 | 3 | 13 | 0 |
| Petequia | 14 | 0 | 1 | 0 |
| Hematomas* | 12 | 0 | 1 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético* | 28 | 2 | 18 | 1 |
| Artralgia | 17 | 1 | 7 | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 14 | 1 | 6 | 0 |
| Mareos | 11 | 0 | 5 | 0 |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | | |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

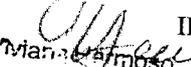
QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT

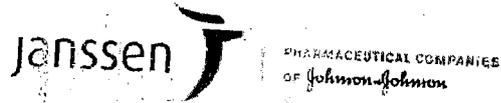
Página 29 de 38


 FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16053


 Apoderada

página 29 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



102

| | | | | |
|---|----|---|----|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético | 36 | 4 | 20 | 0 |
| Artralgia | 16 | 1 | 7 | 1 |
| Espasmos musculares | 11 | 0 | 5 | 0 |
| Trastornos oculares | | | | |
| Ojo seco | 17 | 0 | 5 | 0 |
| Aumento de lacrimación | 13 | 0 | 6 | 0 |
| Visión borrosa | 13 | 0 | 8 | 0 |
| Disminución de la agudeza visual | 11 | 0 | 2 | 0 |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea* | 21 | 4 | 12 | 2 |
| Hematomas* | 19 | 0 | 7 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de la piel* | 15 | 2 | 3 | 1 |
| Neumonía* | 14 | 3 | 7 | 4 |
| Infección de las vías urinarias | 10 | 1 | 8 | 1 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos | 22 | 0 | 15 | 0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | | | |
| Edema periférico | 19 | 1 | 9 | 0 |
| Pirexia | 17 | 0 | 14 | 2 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hipertensión* | 14 | 4 | 1 | 0 |
| Trastornos del Sistema nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 12 | 1 | 10 | 2 |

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

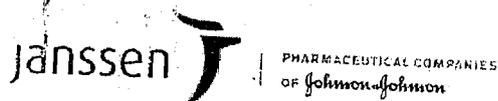
IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 31 de 38

FARM. VALERIA K. LATOR
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 1605

María Hermoso
 J. S. ... cautions, S.A.
 Apoderada

página 31 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



103

La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en grupo de IMBRUVICA.
 * Incluye múltiples términos ADR

Estudio 4

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 15 reflejan la exposición a IMBRUVICA + BR con una mediana de duración de 14,7 meses y exposición a placebo + BR con una mediana de duración de 12,8 meses en el Estudio 4 en pacientes con LLC / LLP previamente tratados.

Tabla 15: Reacciones Adversas Reportadas en al menos 10% de los Pacientes y al menos 2% Mayor en el Brazo de IMBRUVICA en Pacientes con LLC / LLP en el Estudio 4

| Reacción Adversa por Clasificación por sistemas y órganos | Ibrutinib + BR (N=287) | | Placebo + BR (N=287) | |
|---|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
| Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático | | | | |
| Neutropenia* | 66 | 61 | 60 | 55 |
| Trombocitopenia* | 34 | 16 | 26 | 16 |
| Trastornos de piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea* | 32 | 4 | 25 | 1 |
| Hematomas* | 20 | <1 | 8 | <1 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 36 | 2 | 23 | 1 |
| Dolor Abdominal | 12 | 1 | 8 | <1 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético* | 29 | 2 | 20 | 0 |
| Espasmos musculares | 12 | <1 | 5 | 0 |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | | | | |
| Pirexia | 25 | 4 | 22 | 2 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hemorragia* | 19 | 2 | 9 | 1 |
| Hipertensión* | 11 | 5 | 5 | 2 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Bronquitis | 13 | 2 | 10 | 3 |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 32 de 38

FARMACIA S. LATOR
 DIRECTORA TÉCNICA
 C. P. AC. N° 18053

Mariana Hernández
 Apoderada

página 32 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



109

| | | | | |
|--|----|---|---|---|
| Infecciones de la piel* | 10 | 3 | 6 | 2 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición* | | | | |
| Hiperuricemia | 10 | 2 | 6 | 0 |

La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR están organizados en orden de frecuencia descendente en el brazo de IMBRUVICA

*Incluye múltiples términos ADR

< 1 utilizado en frecuencias mayores que 0 y menores que 0,5%

Se registró fibrilación auricular de cualquier grado en 7% de los pacientes tratados con IMBRUVICA + BR y en 2% de los pacientes tratados con placebo + BR. La frecuencia de fibrilación auricular de Grado 3 y 4 fue de 3% en los pacientes tratados con IMBRUVICA + BR y de 1% en los pacientes tratados con placebo + BR.

Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de Zona Marginal

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA en ensayos clínicos abiertos que incluyó a 63 pacientes con MW previamente tratados (Estudio 5) y 63 pacientes con LZM previamente tratados (Estudio 6).

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 5 y 6 ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, fatiga, hematomas, hemorragia, anemia, erupción cutánea, dolor musculoesquelético y náuseas.

El 9% de los pacientes que recibieron IMBRUVICA en los Estudios 5 y 6 suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron enfermedad pulmonar intestinal, diarrea y erupción cutánea. En el 10% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis.

Estudio 5

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio descritas a continuación en las tablas 16 y 17 reflejan la exposición a IMBRUVICA con una mediana de duración de 11.7 meses en el Estudio 5.

Tabla 16: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con MW en el Estudio 5 (N = 63)

| Clasificación por sistemas y órganos | Reacción adversa | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------|
|--------------------------------------|------------------|----------------------|-----------------|

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM
 QC: MEG
 AR_IBRU_CAP_Phi_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

FARM. VALERIA A. LATOR
 COORDINADORA TÉCNICA
 MAT. NAC. N° 16063

Milana Hernández
 Apoderada

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 33 de 38

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



| | | | |
|---|---|----|---|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 37 | 0 |
| | Náuseas | 21 | 0 |
| | Estomatitis* | 16 | 0 |
| | Enfermedad de reflujo gastroesofágico | 13 | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea * | 22 | 0 |
| | Hematomas* | 16 | 0 |
| | Prurito | 11 | 0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga | 21 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Espasmos musculares | 21 | 0 |
| | Artropatía | 13 | 0 |
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas | 19 | 0 |
| | Sinusitis | 19 | 0 |
| | Neumonía* | 14 | 6 |
| | Infección de la piel* | 14 | 2 |
| Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos | Epistaxis | 19 | 0 |
| | Tos | 13 | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos | 14 | 0 |
| | Dolor de cabeza | 13 | 0 |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Cáncer de piel* | 11 | 0 |

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

* Incluye múltiples términos ADR

Tabla 17: Disminución emergente del tratamiento* de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos en pacientes con MW en el Estudio 5 (n=63)

| | Porcentaje de pacientes (N=63) | |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 ó 4 (%) |
| Disminución de las plaquetas | 43 | 13 |
| Disminución de los neutrófilos | 44 | 19 |

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IM

QC: MEG

AR_IBRU_CAP_PhI_USPI Jan-17_V.3+D-2014-010_S_es

IF-2017-26619599-APN-DERM#ANMAT
 Página 34 de 38

FARM. VALERIA A. LATOR
 CO-DIRECTORA TECN.
 MAT. NAC. N° 1007

W. Mariana V. ...
 J. ...
 Aplicada

página 34 de 38