República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-9161-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Diciembre de 2020

Referencia: EX-2020-34863823-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-34863823-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACËUTICA ARGENTINA 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: CÁPSULAS / IBRUTINIB 140 mg; aprobada por Certificado Nº 57.817.

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

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 sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACËUTICA ARGENTINA S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IMBRUVICA / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración:

CÁPSULAS / IBRUTINIB 140 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-62025079-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 EX-2020-34863823-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.21 15:47:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.21 15:47:04 -03:00

janssen | Johnson&Johnson

IMBRUVICA®
IBRUTINB 140 mg
Cápsulas

Industria Estadounidense/Suiza
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 adultos 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 un estudio confirmatorio (ver "Estudios clínicos").

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) (ver "Estudios clínicos").

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p (ver "Estudios clínicos").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Macroglobulinemia de Waldenström
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) (ver "Estudios clínicos").

Linfoma de zona marginal
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido al menos una terapia previa basada en anti-CD20.

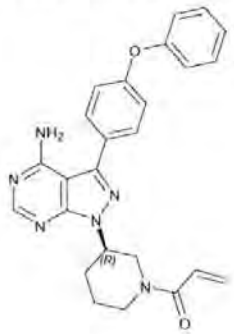
Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global (ver "Estudios clínicos"). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica (ver "Estudios clínicos").

DESCRIPCIÓN

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{25}H_{24}N_6O_2$ 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-[(3*R*)-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: CPB

HA approval date:

Fern. HUEI PING TSANG
DIRECTORA TECNICA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

IMBRUVICA® (ibrutinib) cápsulas para administración oral se encuentra disponible en la siguiente concentración de dosificación: 140 mg. Cada cápsula contiene ibrutinib (ingrediente activo) y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio.

Cada cápsula de 140 mg es una cápsula blanca, opaca, conteniendo gelatina y dióxido de titanio, 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, por sus siglas en inglés) 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 resulta en la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, quimiotaxis, y adhesión. Los estudios preclínicos muestran que ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato *in vitro*.

Farmacodinamia

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

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

Agregación plaquetaria in vitro
Ibrutinib mostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores IC_{50} a 4,6 µM (2026 ng/ml), 0,8 µM (352 ng/ml), y 3 µM (1321 ng/ml) en muestra de sangre de donantes sanos, donantes tomando warfarina, y donantes con insuficiencia renal grave, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria por ADP, ácido araquidónico, ristocetina, y TRAP-6.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Farmacocinética

La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de células B. El AUC medio en estado estacionario (% de coeficiente de variación) observado en pacientes con LCM con 560 mg es de 865 (69%) ng•h/ml y con LZM es de 978 (82%) ng•h/ml, y en pacientes con LLC/LLP con 420 mg es de 708 (71%) ng•h/ml, con MW es de 707 (72%) ng•h/ml y con EICHc es de 1159 (50%) ng•h/ml. Las concentraciones de ibrutinib en estado estacionario sin inhibidores del CYP3A se alcanzaron con un cociente de acumulación de 1 a 1,6 después de 1 semana de dosis diarias múltiples de 420 mg o 560 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de ibrutinib en condiciones de ayuno fue del 2,9% (IC del 90%: 2,1; 3,9) en sujetos sanos. Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de $T_{máx}$ de 1 a 2 horas.

Efecto de los alimentos

La administración de IMBRUVICA® con una comida de alto contenido graso y calórico (800 a 1.000 calorías con aproximadamente el 50% del contenido calórico total de la comida proveniente de la grasa) aumentó 2 a 4 veces la $C_{máx}$ de ibrutinib y aproximadamente 2 veces el AUC, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Los estudios *in vitro* sugieren que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) o de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

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 ng/ml a 1.000 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 10.000 litros.

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue 62 l/h en condiciones de ayuno y 76 l/h con alimentos. Conforme con un efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es 2.000 l/h en condiciones de ayuno y 1.000 l/h con alimentos. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A, y en menor medida por CYP2D6. El metabolito

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibidora hacia BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

Excreción

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de ibrutinib radiomarcado, el 90 % de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas con el 80 % excretado en las heces y menos del 10 % eliminado en la orina. Ibrutinib inalterado representó el 1 % de la dosis radiomarcada excretada en las heces y nada en la orina, con el resto de la dosis excretada como metabolitos.

Poblaciones especiales

Edad y género

La edad y el género no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de ibrutinib.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] > 25 ml/min estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvieron influencia en la exposición de ibrutinib. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 25 ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de ibrutinib aumentó 2,7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), 8,2 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) en comparación con sujetos con función hepática normal. La C_{max} de ibrutinib aumentó 5,2 veces en insuficiencia hepática leve, 8,8 en insuficiencia hepática moderada y 7,0 veces en insuficiencia hepática grave en relación con sujetos con función hepática normal (ver "Uso en poblaciones específicas").

Estudios de interacciones medicamentosas

Efecto de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib

La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la C_{max} de ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La coadministración de dosis múltiples de voriconazol (un inhibidor potente del CYP3A) aumentó 6,7 veces la C_{max} de ibrutinib en estado estacionario y 5,7 veces el AUC. Simulaciones en condiciones de alimentación sugieren que posaconazol (inhibidor potente del CYP3A) puede aumentar de 3 veces a 10 veces el AUC de ibrutinib.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La coadministración de múltiples dosis de eritromicina (inhibidor moderado del CYP3A) aumentó 3,4 veces la C_{max} de ibrutinib en el estado estacionario y 3 veces el AUC.

Efecto de inductores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de rifampicina (inductor potente del CYP3A) disminuyó más de 13 veces la C_{max} de ibrutinib y más de 10 veces el AUC. Simulaciones sugieren que efavirenz (inductor moderado del CYP3A) puede disminuir 3 veces el AUC de ibrutinib.

Efecto de ibrutinib sobre sustratos del CYP
Estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que ibrutinib y PCI-45227 inhiban el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A a dosis clínicas. Es poco probable que tanto ibrutinib como PCI-45227 induzcan el CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a dosis clínicas.

Efecto de ibrutinib sobre sustratos de transportadores
Estudios *in vitro* sugieren que ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La coadministración oral de sustratos de P-gp o BCRP con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, metotrexato) con IMBRUVICA® puede aumentar sus concentraciones.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones rasH2 a dosis orales de hasta 2000 mg/kg/día resultando en exposiciones aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces mayor que la exposición en humanos a dosis de 560 mg diarios (Ver "Advertencias y precauciones - Segundas neoplasias malignas primarias").

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 2.000 mg/kg.

Se administraron dosis diarias por vía oral de ibrutinib a ratas durante 4 semanas antes del apareamiento y durante el mismo a machos y 2 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 reproductivas en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis analizada de 100 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos [DEH] 16 mg/kg).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 fueron evaluadas en el Estudio PCYC-1104-CA (denominado como Estudio 1104) (NCT01236391), 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), 77% eran varones y 92 % caucásicos. Al inicio, 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 previos fue de 3 (rango, 1 a 5 tratamientos), incluyendo el 11 % con trasplante previo de células madre. Al inicio, 39 % de los sujetos tenían al menos un tumor ≥ 5 cm, 49% tenían afectación de la médula ósea, y 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 en 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 en el Estudio 1104

	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,	17,5 (15,8, NE)

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa, RP = respuesta parcial; NE=no evaluada

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA® ocurrió un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir, ≥ 50% de aumento desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5000/µl) en el 33 % de los pacientes en el 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 cuatro ensayos controlados y aleatorizados.

Estudio 1102

El estudio PCYC-1102-CA (denominado como Estudio 1102) (NCT01105247), un ensayo abierto y multicéntrico, fue realizado en 48 pacientes con LLC previamente tratados. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 37 a 82 años), 71% eran varones y 94%, caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue 80 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue 4 (rango, 1 a 12 tratamientos). Al inicio, 46 % de los sujetos tenían al menos un tumor ≥ 5 cm.

IMBRUVICA® se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la 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.

RESONATE

El estudio RESONATE (un Estudio Fase 3, abierto, multicéntrico, aleatorizado, del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK) ibrutinib versus ofatumumab en pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica / Linfoma de Linfocitos Pequeños Recidivante o Refractario) (NCT01578707) fue realizado 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 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 cruzaron después de la progresión para recibir IMBRUVICA®. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 30 a 88 años), 68% fueron varones y 90% eran caucásicos. 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

fue de 2 (rango, 1 a 13 tratamientos). Al inicio, el 58 % de los pacientes tenía al menos un tumor ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenía deleción del cromosoma 17p.

Los resultados de eficacia de RESONATE 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 RESONATE

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	NE	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 evaluada 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, NE=no evaluada

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (Población con Intención de Tratar) en Pacientes con LLC / LLP en RESONATE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

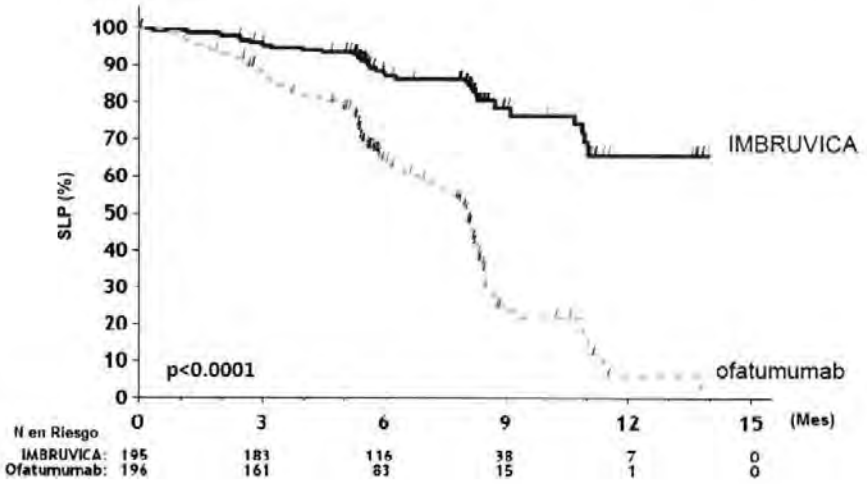
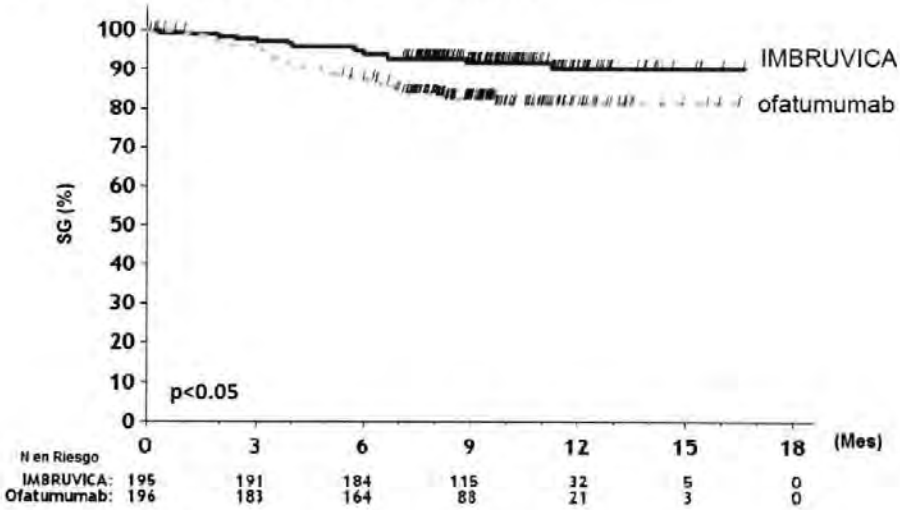


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (Población con Intención de Tratar) en Pacientes con LLC / LLP en RESONATE



Seguimiento de 63 meses

Con un seguimiento global de 63 meses, la mediana de SLP evaluada por el investigador de acuerdo con los criterios de GTI-LLC fue de 44,1 meses [IC de 95% (38,5; 56,9)] en el grupo tratado con IMBRUVICA® y de 8,1 meses [IC de 95% (7,8; 8,3)] en el grupo que recibió ofatumumab, respectivamente. La tasa de respuesta global de acuerdo con la evaluación de los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

investigadores fue de 87,2% en el grupo tratado con IMBRUVICA® frente a 22,4% en el grupo que recibió ofatumumab.

LLC / LLP con deleción 17p (del 17p LLC / LLP) en RESONATE

RESONATE incluyó 127 pacientes con LLC / LLP con deleción 17p. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 30 a 84 años), 62% eran varones y 88% eran caucásicos. Al inicio, 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 deleción 17p.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC / LLP con deleción 17p en RESONATE

Criterio de valoración	IMBRUVICA®N=63	Ofatumumab 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	NE	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 riesgo, NE=no evaluada

Seguimiento de 63 meses

Con un seguimiento global de 63 meses, la mediana de SLP evaluada por el investigador en pacientes con deleción 17p según los criterios de GTI-LLC, fue de 40,6 meses [IC de 95% (25,4; 44,6)] en el grupo tratado con IMBRUVICA® y 6,2 meses [IC de 95% (4,6; 8,1)] en el que recibió ofatumumab, respectivamente. La tasa de respuesta global en los pacientes con deleción 17p, de acuerdo con la evaluación de los investigadores, fue de 88,9% en grupo tratado con IMBRUVICA® versus 18,8% en el grupo que recibió ofatumumab.

RESONATE-2

El estudio RESONATE-2 (un Estudio de Fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado del inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton PCI-32765 versus clorambucilo en pacientes de 65 años o mayores con Leucemia Linfocítica Crónica o Linfoma de Linfocitos Pequeños no tratados previamente) fue realizado en pacientes con LLC o LLP no tratados previamente de 65 años o mayores. Los pacientes (n = 269) se aleatorizaron 1:1 para recibir 420 mg de IMBRUVICA® una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 basado en 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, el 91 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1 y el 9% tenían un estado funcional ECOG de 2. El estudio reclutó 249 pacientes con LLC y 20 pacientes con LLP. Al inicio del estudio, el 20 % de los sujetos tenía deleción del cromosoma 11q. Los motivos más frecuentes para iniciar el tratamiento de LLC incluyen: insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia y/o trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (27%) y sudoración nocturna (25%).

Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, se observaron 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% (76,7, 89,6)] en los grupos tratados con IMBRUVICA® y clorambucilo, respectivamente.
Los resultados de eficacia de RESONATE-2 se muestran 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 RESONATE-2

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	NE	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.

Specialist: CPB

Farm. NUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

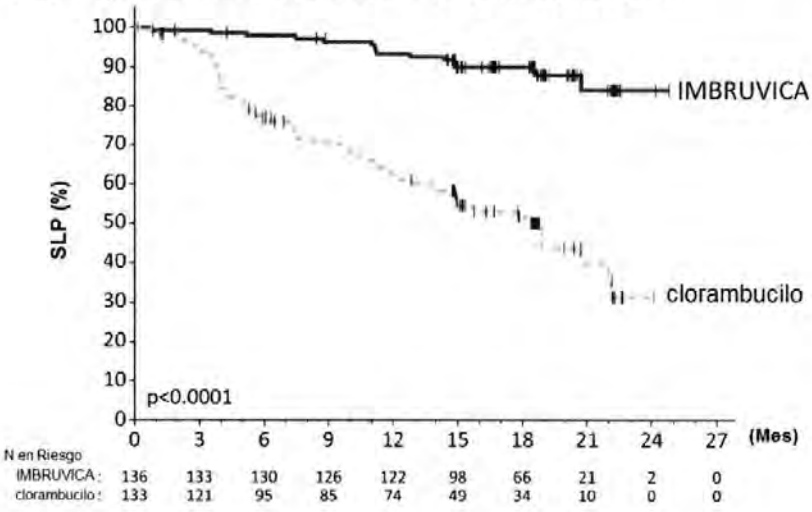
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[b] CR=cociente de riesgo; N =no evaluada

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (población con intención de tratar) en Pacientes con LLC / LLP en RESONATE-2



Seguimiento de 55 meses

Después de un seguimiento global de 55 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en el grupo tratado con IMBRUVICA®.

HELIOS

El estudio HELIOS (estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Fase 3 de ibrutinib, un inhibidor de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK), en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en sujetos con Leucemia Linfocítica Crónica Recidivante o Refractaria / Linfoma de Linfocíticos Pequeños) (NCT01611090) fue realizado en pacientes con LLC o LLP previamente tratados. Los pacientes (n = 578) 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/m^2, 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, y todos los pacientes tenían una CLcr basal ≥ 40 ml/min. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m^2 en el primer ciclo, Día 1, y 500 mg/m^2 los Ciclos 2 a 6, Día 1.

La edad mediana fue de 64 años (rango, 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

Farm. HUEI DING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

previos fue 2 (rango, 1 a 11 tratamientos).

En condiciones basales, 56% de los pacientes tenían por lo menos un tumor ≥ 5 cm y 26% presentaban deleción 11q.

Los resultados de eficacia de HELIOS 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 HELIOS

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	NE	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; NE=no evaluada.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

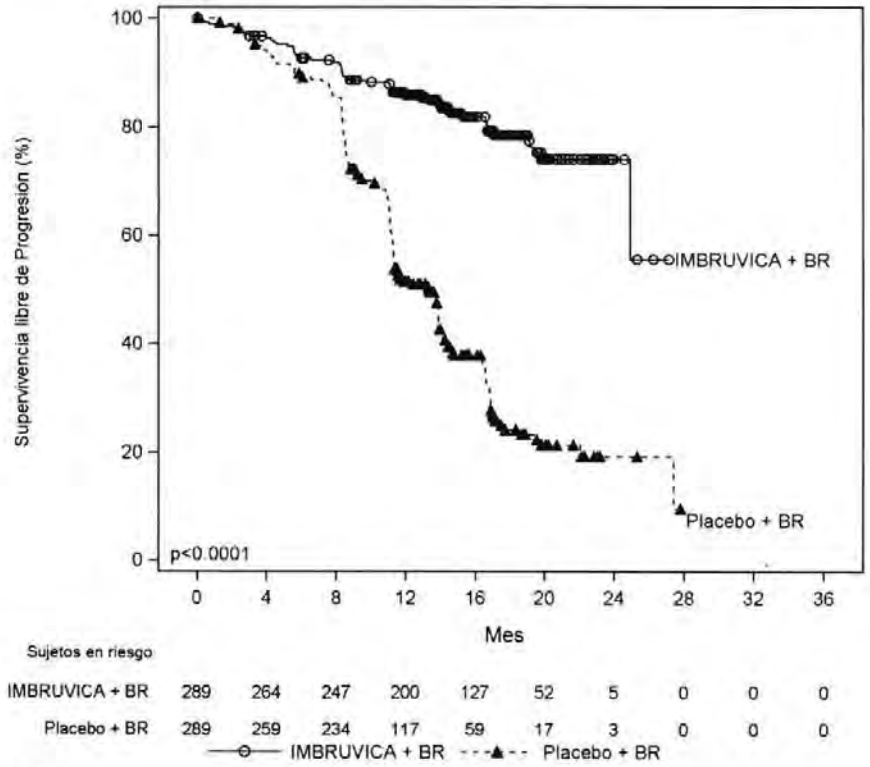
Fanny HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



iLLUMINATE

El estudio iLLUMINATE (un estudio multicéntrico de ibrutinib en combinación con obinutuzumab versus clorambucilo en combinación con obinutuzumab) (NCT02264574), se realizó en pacientes con LLC o LLP no tratados previamente. Los pacientes fueron de 65 años o más, o < 65 años de edad con afecciones médicas coexistentes, reducción de la función renal medida por el aclaramiento de creatinina <70 ml/min, o deleción del 17p/mutación del TP53. Los pacientes (n=229) fueron aleatorizados en proporción 1:1 al tratamiento con 420 mg diarios de IMBRUVICA® al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o con clorambucilo a la dosis de 0,5 mg/kg en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días por 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1.000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, seguidos del tratamiento el primer día de los 5 ciclos subsiguientes (un total de 6 ciclos, 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mediana de edad fue de 71 años (rango: 40 a 87 años), 64% fueron hombres y 96% caucásicos. El desempeño ECOG basal de los pacientes fue de 0 (48%) o 1-2 (52%). El ensayo incluyó a 214 pacientes con LLC y 15 pacientes con LLP. Al comienzo del estudio, 65% de los pacientes tenían LLC/LLP con factores de alto riesgo (deleción del 17p/mutación del TP53 [18%], deleción 11q [15%] o región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutada (IGHV no mutado) [54%]). Las razones más comunes para iniciar el tratamiento de la LLP fueron: linfoadenopatía (38%), sudoración nocturna (34%), insuficiencia progresiva de la médula ósea (31%), fatiga (29%), esplenomegalia (25%) y linfocitosis progresiva (21%).

Los resultados de eficacia del iLLUMINATE después de un tiempo de seguimiento mediano de 31 meses en el estudio, evaluados por un CRI de acuerdo con los criterios de GTI-LLC, se muestran en la Tabla 6, y la curva de Kaplan-Meier de SLP se muestra en la Figura 5.

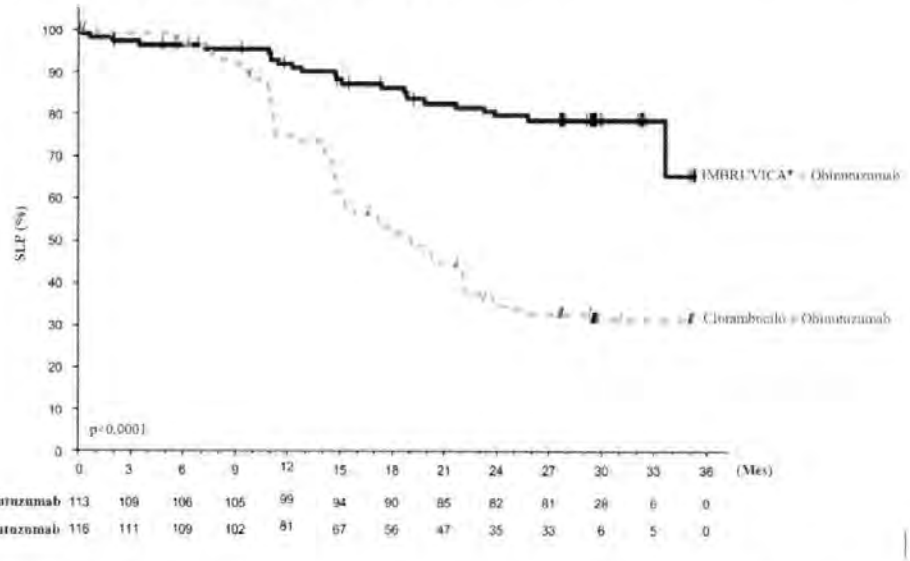
Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP en estudio iLLUMINATE

Variable	IMBRUVICA® + Obinutuzumab N=113	Clorambucilo + Obinutuzumab N=116
Supervivencia libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	24 (21)	74 (64)
Progresión de la enfermedad	11	64
Eventos de muerte	13	10
Mediana (IC del 95%), meses	NE	19,0 (15,1; 22,1)
HR (IC del 95%)	0,23 (0,15; 0,37)	
Valor de P[b]	<0,0001	
Tasa de respuesta global (%)[a]	88,5	73,3
RC[c] (%)	19,5	7,8
RP[d] (%)	69,0	65,5

[a] Evaluado por CRI
[b] Valor de P de la prueba log-rank no estratificada
[c] Incluye 1 paciente del grupo IMBRUVICA® + obinutuzumab con respuesta completa y recuperación incompleta de la médula ósea (CRi)
[d] RP = nRP +RP
HR=cociente de riesgo; NE=no evaluable

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión (Población ITT) en pacientes con LLC/LLP en el estudio iLLUMINATE



En la población con LLC/LLP de alto riesgo (deleción del 17p/mutación del TP53, deleción 11q, o IGHV no mutado), el HR de SLP fue de 0,15 [IC del 95% (0,09; 0,27)].

Linfocitosis

Al iniciarse el tratamiento con IMBRUVICA® como monoterapia, un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento ≥ 50% con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5.000/µl) 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 en combinación, la linfocitosis fue del 7% con IMBRUVICA® + BR versus 6% con placebo + BR y 7% con IMRBUVICA® + obinutuzumab versus 1% con clorambucilo + obinutuzumab.

Macroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA® en pacientes con MW fue demostrada en dos ensayos de un único brazo y un ensayo aleatorizado, controlado.

Estudio 1118 y brazo monoterapia INNOVATE

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA® en MW se evaluaron en el Estudio PCYC-1118E (referido como Estudio 1118) (NCT01614821), un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (rango, 44 a 86 años), 76% eran varones y 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, 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 7.

Tabla 7: Tasa de respuesta global y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del CRI en Pacientes con MW en el Estudio 1118

	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)	NE (2,8+, 18,8+)

IC=intervalo de confianza; NE=no evaluado

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

El brazo de monoterapia INNOVATE incluyó 31 pacientes con MW previamente tratados que fallaron en terapias previas que contenían rituximab y recibieron IMBRUVICA® en monoterapia. La edad media fue 67 años (rango: 47 a 90 años). Ochenta y un porciento de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 0 o 1, y 19% tuvieron un estado de funcionamiento ECOG de base de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue 4 (rango: 1 a 7 tratamientos). El rango de respuesta observado en el brazo monoterapia de INNOVATE fue 71% (0% RC, 29% MBRP, 42% RP). Con una mediana de tiempo de seguimiento del estudio de 34 meses (rango: 8,6+ a 37,7 meses), la mediana de la duración de respuesta no se ha alcanzado.

INNOVATE

El estudio INNOVATE (un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de ibrutinib o placebo en combinación con rituximab en sujetos con Macroglobulinemia de Waldenström) (NCT02165397) fue llevado a cabo en pacientes con MW sin tratamiento previo o previamente tratados. Los pacientes (n=150) fueron aleatorizados 1:1 para recibir IMBRUVICA® 420 mg diarios o placebo en combinación con rituximab hasta la progresión de la enfermedad o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

toxicidad inaceptable. Rituximab fue administrado semanalmente a una dosis de 375 mg/m^2 por 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de un segundo curso de rituximab por 4 semanas consecutivas (semanas 17-20). La principal medida de resultado de eficacia es la sobrevida libre de progresión (SLP) establecida por un IRC con medida adicional de eficacia del rango de respuesta.

La mediana de la edad fue 69 años (rango: 36 a 89 años), 66% eran hombres, y 79% eran caucásicos. Noventa y tres por ciento de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 0 o 1, y 7% de los pacientes tenían un estado de funcionamiento ECOG de base de 2. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes no recibieron tratamiento previo, y 55% de los pacientes fueron tratados previamente. Dentro de los pacientes tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 6 tratamientos). De base, la mediana del valor de IgM sérica fue 3,2 g/dl (rango: 0,6 a 8,3 g/dl), y las mutaciones MYD88L265P estaban presentes en 77% de los pacientes, ausente en el 13% de los pacientes, y 9% de los pacientes no fueron evaluados por el estado de mutación.

Los resultados de eficacia para INNOVATE son establecidos por un IRC se muestran en la tabla 8, y las curvas de Kaplan-Meier para PFS se muestran en la Figura 6.

Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con MW en INNOVATE

Criterio de valoración	IMBRUVICA® + R N=75	Placebo + R N=75
Sobrevida libre de progresión		
Número de eventos (%)	14 (19)	42 (56)
Mediana (CI 95%), meses	NE	20,3 (13,7; 27,6)
HR (CI 95%)	0,20 (0,11; 0,38)	
Valor-P [a]	<0,0001	
Tasa de respuesta (RC+ MBRP +RP) [b]	72%	32%
CI 95%	(0,62; 0,82)	(0,21; 0,43)
Respuesta completa (RC)	3%	1%
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	23%	4%
Respuesta parcial (RP)	47%	27%
Mediana de la duración de la respuesta, meses (rango)	NE (1,9+; 36,4+)	21,2 (4,6; 25,8)

CI=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgo; NE= no evaluado; R=rituximab
[a] el valor-P es por una prueba rango log estratificada según MW IPSS (baja, media, alta) y el número de regímenes de tratamientos sistemáticos previos (0, ≥1)
[b] el valor-P asociado con un rango de respuesta fue <0,0001
Mediana del tiempo de seguimiento medio del estudio = 26,5 meses

Figura 6: Curva Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión (población ITT) en pacientes con MW en INNOVATE

Specialist: CPB

HA approval date:

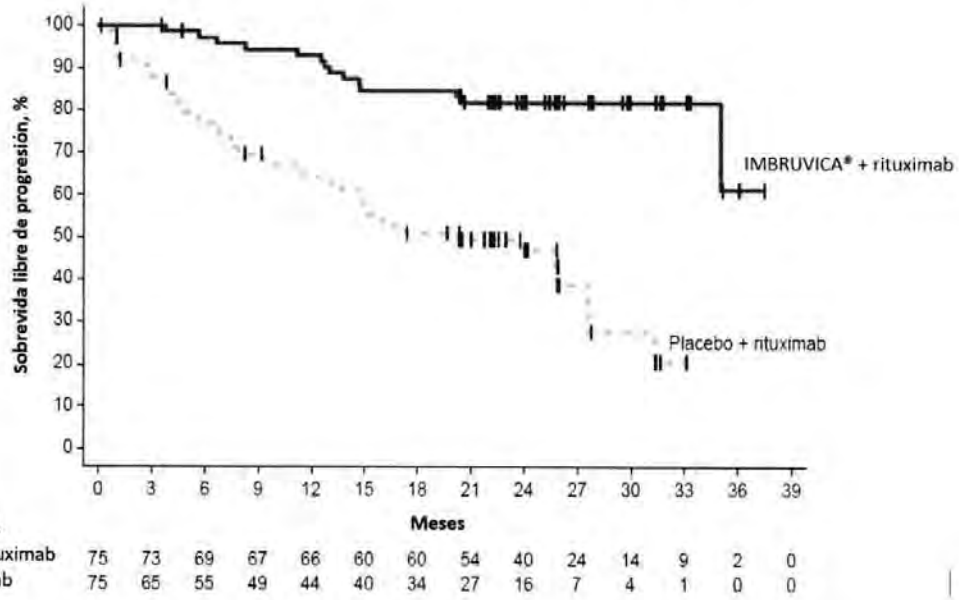
Ferm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Número en riesgo													
IMBRUVICA® + rituximab	75	73	69	67	66	60	60	54	40	24	14	9	2	0
Placebo + rituximab	75	65	55	49	44	40	34	27	16	7	4	1	0	0

Un análisis exploratorio demostró una mejoría sostenida de hemoglobina (definido como un aumento ≥2g/dl sobre el valor basal por al menos 8 semanas sin transfusiones sanguíneas o soporte con factor de crecimiento) en 65% de los pacientes en el grupo IMBRUVICA® + R y 39% de los pacientes en el grupo placebo + R.

Linfoma de zona marginal

La seguridad y la eficacia de IMBRUVICA® en LZM fueron evaluadas en el Estudio PCYC-1121-CA (referido como Estudio 1121) (NCT01980628), 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, por sus siglas en inglés; 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 9.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 9: Tasa de Respuesta Global (TRG) y Duración de la Respuesta (DDR) basada en la Evaluación del CRI en Pacientes con LZM en el Estudio 1121

	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)	NE (16,7, NE)

IC=intervalo de confianza, NE=no evaluado
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.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

La seguridad y eficacia de IMBRUVICA® en EICHc fueron evaluadas en el Estudio PCYC-1129-CA (referido como Estudio 1129) (NCT02195869), un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único de 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia de primera línea con corticoides and requiriendo terapia adicional. La mediana de edad fue 56 años (rango, 19 a 74 años), 52% eran hombres y 93% eran caucásicos. Las neoplasias malignas subyacentes más comunes que condujeron a trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, y LLC. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de EICHc fue 14 meses, la mediana del número de tratamientos previos de EICHc fue 2 (rango, 1 a 3 tratamientos), y 60% de los pacientes tenían puntuación de rendimiento según la escala de Karnofsky ≤ 80. La mayoría de los pacientes (88%) tenían al menos 2 órganos involucrados desde el inicio, con los órganos más frecuentemente involucrados siendo boca (86%), piel (81%), y tracto gastrointestinal (33%). La dosis diaria mediana de corticosteroides (prednisona o equivalente de prednisona) al inicio fue 0,3 mg/kg/día, y el 52% de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores en curso, además de corticosteroides sistémicos al inicio. La profilaxis para infecciones se manejó de acuerdo a las guías institucionales con 79% de los pacientes recibiendo combinaciones de sulfonamidas y trimetoprim y 64% recibiendo derivados del triazol.

IMBRUVICA® se administró oralmente en dosis de 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores utilizando los Criterios de Respuesta del Panel de Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) del 2005, con dos modificaciones para alinear con los Criterios de Respuesta del Panel de Consenso de NIH actualizados del 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 10.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 10: Mejor Tasa de Respuesta Global (TRG) y Tasa de Respuesta Sostenida Basado en la Evaluación del Investigador[a] en pacientes con EICHc en el Estudio 1129

	Total (N = 42)
TRG	28 (67%)
IC del 95%	(51%, 80%)
Respuesta completa (RC)	9 (21%)
Respuesta parcial (RP)	19 (45%)
Tasa de respuesta sostenida[b]	20 (48%)

IC=intervalo de confianza

[a] Evaluación del investigador basado en los Criterios de Respuesta de NIH 2005 con dos modificaciones (se agregó "no evaluable" para los órganos con anormalidades no relacionadas a EICHc, y el cambio en la puntuación de órganos de 0 a 1 no se consideró progresión de la enfermedad)

[b] Tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC o RP sostenida por al menos 20 semanas

La mediana de tiempo hasta la respuesta coincidiendo con la primera evaluación de respuesta programada fue 12,3 semanas (rango, 4,1 a 42,1 semanas). Las respuestas se observaron a lo largo de todos los órganos involucrados para EICHc (piel, boca, tracto gastrointestinal, e hígado).

Los resultados de TRG fueron respaldados por análisis exploratorios de los síntomas molestos reportados por los pacientes los cuales mostraron al menos una disminución de 7 puntos en la puntuación general de la Escala de Síntomas de Lee en 24% (10/42) de los pacientes en al menos 2 visitas consecutivas.

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. La dosis debe ser tomada oralmente con un vaso de agua. No abra, rompa, o mastique las cápsulas.

Dosis recomendada

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis recomendada de IMBRUVICA® para tratar el LLC / LLP y MW en monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab o con obinutuzumab para LLC/LLP es 420 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con rituximab u obinutuzumab en el mismo día, considerar administrar IMBRUVICA® previamente a rituximab u obinutuzumab.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica
La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) administrados en forma oral una vez al día hasta la progresión de EICHc, recurrencia de una malignidad subyacente, o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® debe ser discontinuado considerando la evaluación médica individual del paciente.

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, MW y EICHc luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg**
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios
Cuarta	Discontinuar IMBRUVICA®	Discontinuar IMBRUVICA®

Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A
Las modificaciones de dosis recomendadas se describen a continuación (ver "Interacciones medicamentosas").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población de pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA®
Neoplasias malignas de Células B	• Inhibidor moderado del CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración - Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
Neoplasias malignas de Células B	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día	140 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración").
	• Posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol IV inyectable 300 mg una vez al día • Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día	Evitar el uso concomitante. Interrumpir la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración").
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evite el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser utilizados por un corto período de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	• Inhibidor moderado del CYP3A	420 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración").
	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Posaconazol suspensión 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día o 200 mg dos veces al día	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración").
	• Posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol inyectable IV 300 mg una vez al día	140 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendación (ver "Posología y modo de administración").

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	• Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día	
	• Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores van a ser utilizados por un corto periodo de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver "Posología y modo de administración" e "Interacciones medicamentosas").

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.

Evitar el uso de IMBRUVICA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clases B y C) (ver "Uso en poblaciones específicas" y "Propiedades Farmacológicas").

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 prestablecido 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 ejemplo, reacciones anafilácticas o anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemorragias
Han ocurrido eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayores (hemorragia intracraneal [incluido hematoma subdural], sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención) han ocurrido en 3%

Specialist: CPB
HA approval date:
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de los pacientes, con fatalidades ocurriendo en 0,3% de 1.124 pacientes expuestos a IMBRUVICA® en ensayos clínicos. Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, incluyendo hematomas y petequias, ocurrieron en 44% 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 el riesgo de hemorragia (ver "Estudios clínicos").

Infecciones
Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales (incluyendo bacteriana, viral o micótica) con el tratamiento de IMBRUVICA®. Infecciones Grado 3 o mayores ocurrieron en el 24% de los 1.124 pacientes expuestos a IMBRUVICA® en ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Considerar profilaxis de acuerdo al estándar de atención en pacientes que tienen un riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Monitorear y evaluar los pacientes por fiebre e infecciones y tratar adecuadamente.

Citopenias
Citopenias de Grado 3 ó 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (23%), trombocitopenia (8%) y anemia (3%) basado en mediciones de laboratorio se presentaron en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con IMBRUVICA® como agente único.

Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Arritmias cardíacas
Con la terapia con IMBRUVICA® han ocurrido arritmias cardiacas graves y fatales. Taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor ocurrieron en el 0,2% de los pacientes, y fibrilación auricular y aleteo auricular de Grado 3 o mayor ocurrieron en el 4% de los 1.124 pacientes expuestos a IMBRUVICA® en ensayos clínicos. Estos eventos ocurrieron particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes previos de arritmias cardiacas. Ver "Otras reacciones adversas importantes".

Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar arritmias cardiacas. Los pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, dolor

HUEI PING TSANG
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

en el pecho) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. La arritmia cardiaca debe ser abordada adecuadamente y si persiste, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis (ver "Posología y modo de administración").

Hipertensión
Hipertensión de cualquier grado ocurrió en 12% de los 1.124 pacientes tratados con IMBRUVICA® en ensayos clínicos. Hipertensión de Grado 3 o mayor ocurrió en el 5% de los pacientes con una mediana de tiempo hasta la aparición de 5,9 meses (rango, 0,03 a 24 meses).

Monitorear la presión arterial en los pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva a lo largo del tratamiento con IMBRUVICA®, según corresponda.

Segundas neoplasias malignas primarias
Han ocurrido otras neoplasias malignas (10%), incluyendo carcinomas no cutáneos (4%), en 1.124 pacientes tratados con IMBRUVICA® en ensayos clínicos. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (6%).

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

Toxicidad embriofetal
De acuerdo con los hallazgos en animales, IMBRUVICA® puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. La administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones con exposiciones que fueron 2-20 veces superiores a las reportadas 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

Efecto de inhibidores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de IMBRUVICA® con un inhibidor potente o moderado del CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib (ver "Propiedades farmacológicas").

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Concentraciones aumentadas de ibrutinib pueden incrementar el riesgo de toxicidad relacionada al medicamento.

Se recomiendan modificaciones de la dosis de IMBRUVICA® cuando es utilizado concomitantemente con posaconazol, voriconazol e inhibidores moderados del CYP3A (ver "Posología y modo de administración").

Evitar el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A. Interrumpir IMBRUVICA® si estos inhibidores se utilizan durante un corto periodo de tiempo (como antiinfecciosos por siete días o menos) (ver "Posología y modo de administración").

Ejemplos[a] de inhibidores potentes del CYP3A incluyen: boceprevir, claritromicina, cobicistat, conivaptan, danoprevir y ritonavir, diltiazem, elvitegravir y ritonavir, idelalisib, indinavir y ritonavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir y ritonavir, nefazodona, nelfinavir, paritaprevir y ritonavir y (ombitasvir y/o dasabuvir), ritonavir, saquinavir y ritonavir, tipranavir y ritonavir, y troleandomicina.

Ejemplos[a] de inhibidores moderados del CYP3A incluyen: aprepitant, cimetidina, ciprofloxacina, clotrimazole, crizotinib, ciclosporina, dronedarona, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, imatinib, tofisopam, y verapamilo.

Evitar el pomelo y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento IMBRUVICA®, ya que contienen inhibidores potentes o moderados del CYP3A.

Efecto de inductores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A puede disminuir las concentraciones de ibrutinib. Evitar la coadministración con inductores potentes del CYP3A (ver "Propiedades farmacológicas").

Ejemplos[a] de inductores potentes del CYP3A incluyen: carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan[b].

[a] Estos ejemplos son una guía y no se consideran una lista completa de todos los posibles medicamentos que puedan entrar en esta categoría. El profesional de la salud debe consultar las referencias apropiadas para una información completa.
[b] La potencia de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente según la preparación.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de los riesgos

IMBRUVICA®, un inhibidor de la quinasa, puede causar daño fetal según los hallazgos en estudios en animales. No hay datos disponibles sobre el uso de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores o aborto espontáneo. En los estudios de reproducción realizados en animales la administración de ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluso malformaciones, con exposiciones de hasta 2- 20 veces las dosis clínicas de 420- 560 mg diarios (ver "Datos"). Si se usa IMBRUVICA® durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe IMBRUVICA®, la paciente debe ser informada sobre los posibles peligros para el feto.

Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defectos congénitos, pérdida, u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE.UU, el riesgo subyacente estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazadas clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

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 o LZM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC / LLP o MW administrados con 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 (esternebras 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo
Realice pruebas de embarazo en 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 1.124 pacientes de estudios clínicos de IMBRUVICA®, el 64% tenía ≥ 65 años de edad mientras que el 23% tenían ≥ 75 años de edad. 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(Grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión, y fibrilación auricular ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con IMBRUVICA®.

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de IMBRUVICA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C). La seguridad de IMBRUVICA® no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave según los criterios de Child-Pugh.

Se recomiendan modificaciones de la dosis de IMBRUVICA® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Monitorear de cerca a los pacientes para reacciones adversas de IMBRUVICA® (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 clínicamente significativas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hemorragias (ver "Advertencias y precauciones")
- Infecciones (ver "Advertencias y precauciones")
- Citopenias (ver "Advertencias y precauciones")
- Arritmias cardiacas (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 en los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Linfoma de células del manto

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico (Estudio 1104) 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 (≥ 20%) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (ver las Tablas 11 y 12).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de Grado 3 ó 4 (≥ 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 11 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa ≥ 10 % en el estudio de LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de IMBRUVICA® como agente único.

Tabla 11: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10% de los pacientes con LCM (N=111)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
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 superiores	34	0
	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	8†
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis	13	1

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECN.CA
APCDEPABA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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	5†
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	12	4
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolor de cabeza	13	0

† incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 12: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LCM (N=111)

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

* Basado en las mediciones de laboratorio y reacciones adversas
Trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (6%) y neutropenia (13%) ocurrieron en los pacientes.

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en un ensayo clínico abierto de grupo único (Estudio 1102) y en cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados (RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, e iLLUMINATE) en pacientes con LLC/LLP (n=1.506 en total y n=781 pacientes expuestos a IMBRUVICA®). Los pacientes con un aclaramiento de creatinina (CLcr) ≤ 30 ml/min, ASAT o ALAT ≥ 2,5 x LSN (Límite Superior Normal), o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN (salvo que sea de origen no hepático) fueron excluidos de estos ensayos. El Estudio 1102 incluyó 51 pacientes con LLC/LLP tratados previamente, RESONATE incluyó 386 pacientes aleatorizados con LLC o LLP tratados previamente que recibieron IMBRUVICA® u ofatumumab como agente único, RESONATE-2 incluyó 267 pacientes aleatorizados de 65 años o mayores sin tratamiento previo para LLC o LLP que recibieron IMBRUVICA® o clorambucilo como agente único, HELIOS incluyó 574 pacientes aleatorizados con LLC o LLP previamente tratados que recibieron IMBRUVICA® en combinación con bendamustina y rituximab o placebo en combinación con bendamustina y rituximab, e iLLUMINATE incluyó 228 pacientes aleatorizados de 65 años o mayores sin tratamiento previo para LLC o con condiciones médicas coexistentes y que recibieron IMBRUVICA® en combinación con obinutuzumab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab.

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes con LLC/LLP recibiendo IMBRUVICA® (≥ 20%) fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, hematomas, náuseas, fatiga, pirexia, hemorragia, y tos.

Del cuatro al diez porciento de los pacientes con LLC/LLP recibiendo IMBRUVICA® discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, erupción cutánea y neutropenia. Aproximadamente el 7% de los pacientes sufrió reacciones adversas que condujeron a una reducción de la dosis.

Estudio 1102

En las Tablas 13 y 14 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa ≥ 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 tratados.

Tabla 13: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LLC / LLP (N=51) en el Estudio 1102

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
	Diarrea	59	4

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	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 superiores	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
	Escalofríos	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	51	2
	Erupción cutánea	25	0
	Petequias	16	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	22	0
	Dolor bucofaríngeo	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	Neoplasias malignas secundarias	10	2†
Trastornos vasculares	Hipertensión	16	8

† Se produjo la muerte de un paciente debido a sarcoma histiocítico.

Tabla 14: Anormalidad hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LLC/LLP (N=51) en el Estudio 1102

	Porcentaje de pacientes (N=51)

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Todos los grados (%)	Grado 3 o 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.
Trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (8%) y neutropenia (12%) ocurrieron en los pacientes.

RESONATE

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 15 y 16 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 RESONATE en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 15: Reacciones adversas informadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con IMBRUVICA® en pacientes con LLC/LLP en RESONATE

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	IMBRUVICA® (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
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	2†
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	16	1	11	2†
Neumonía*	15	12†	13	10†
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Erupción cutánea*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	11	0	3	0
Trastornos oculares				
Visión borrosa	10	0	3	0

Los sujetos con eventos múltiples para un determinado término de reacción adversa (ADR), son contados una sola vez por cada término ADR.
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
† Incluye 3 eventos de neumonía con desenlace fatal en cada grupo, y 1 evento de pirexia e infección del tracto respiratorio superior con un desenlace fatal en el grupo de ofatumumab.

Tabla 16: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LLP en RESONATE

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

Trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (2% en el grupo de IMBRUVICA® versus 3% en el grupo ofatumumab) y neutropenia (8% en el grupo de IMBRUVICA® versus 8% en el grupo ofatumumab) ocurrieron en los pacientes.

RESONATE-2

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las reacciones adversas que se describen a continuación en la tabla 17 reflejan la exposición de IMBRUVICA® con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a clorambucilo fue de 7,1 meses en RESONATE-2.

Tabla 17: Reacciones adversas informadas en ≥ 10 % de los pacientes y al menos 2 % mayor en el grupo tratado con IMBRUVICA® en pacientes con LLC/LLP en RESONATE-2

Clasificación por sistemas y órganos Reacción adversa	IMBRUVICA® (N=135)		Clorambucilo (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Estomatitis*	14	1	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
Trastornos oculares				
Ojo seco	17	0	5	0
Aumento de lacrimación	13	0	6	0
Visión borrosa	13	0	8	0
Disminución de la agudeza visual	11	0	2	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de la piel*	15	2	3	1
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	22	0	15	0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

HELIOS

Las reacciones adversas descriptas en la Tabla 18 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 HELIOS en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 18: 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 HELIOS

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	Ibrutinib + BR (N=287)		Placebo + BR (N=287)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o mayor (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	66	61	60	56†
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				

Specialist: CPB

HA approval date:

Fdm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hemorragia*	19	2 †	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	13	2	10	3
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%.
† Incluye 2 eventos de hemorragia con desenlace fatal en el grupo IMBRUVICA® y 1 evento de neutropenia con desenlace fatal en el grupo placebo + BR.

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.

iLLUMINATE

Las reacciones adversas descritas a continuación en la Tabla 19, reflejan la exposición a IMBRUVICA® + obinutuzumab, con una mediana de duración de 29,3 meses y una exposición a clorambucilo + obinutuzumab con una mediana de duración de 5,1 meses en el estudio iLLUMINATE en los pacientes con LLC/LLP no tratados previamente.

Tabla 19: Reacciones adversas reportadas en por lo menos 10% de los pacientes con LLC/LLP del grupo IMBRUVICA® en el estudio iLLUMINATE

Clasificación por sistemas y órganos Reacción adversa§	IMBRUVICA® + Obinutuzumab (N=113)		Clorambucilo + Obinutuzumab (N=115)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o mayor (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	48	39	64	48
Trombocitopenia*	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash*	36	3	11	0
Equimosis*	32	3	3	0
Trastornos gastrointestinales				

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Diarrea	34	3	10	0
Constipación	16	0	12	1
Náusea	12	0	30	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0
Espasmos musculares	13	0	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	27	1	12	0
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento				
Reacción relacionada con la infusión	25	2	58	8
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	25	1	9	0
Hipertensión*	17	4	4	3
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	16	9	9	4†
Infección del tracto respiratorio superior	14	1	6	0
Infección cutánea*	13	1	3	0
Infección del tracto urinario	12	3	7	1
Nasofaringitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	13	1	0	0
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Pirexia	19	2	26	1
Fatiga	18	0	17	2
Edema periférico	12	0	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0	4	0

§ Los datos no constituyen una base adecuada para la comparación de las tasas de ADR entre los grupos de tratamiento.
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.
† Incluye un evento con desenlace fatal.

Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de Zona Marginal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres ensayos clínicos abiertos de una sola rama (Estudio 1118, Estudio 1121, y el brazo de monoterapia INNOVATE) y un ensayo controlado aleatorizado (INNOVATE) en pacientes con MW o LZM, incluyendo un total de n=307 pacientes en total y n=232 pacientes expuestos a IMBRUVICA®. El Estudio 1118 incluyó 63 pacientes con MW previamente tratados que recibieron IMBRUVICA® en monoterapia. El Estudio 1121 incluyó 63 pacientes con LZM previamente tratados que recibieron IMBRUVICA® en monoterapia. INNOVATE incluyó 150 pacientes con MW no tratados previamente o tratados previamente que recibieron IMBRUVICA® o placebo en combinación con rituximab. El brazo de monoterapia INNOVATE incluyó 31 pacientes con MW previamente tratada que fallaron en una terapia previa conteniendo rituximab y recibieron IMBRUVICA®.

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 1118, 1121 e INNOVATE (≥ 20 %) fueron trombocitopenia, diarrea, hematomas, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia, anemia, erupción cutánea, fatiga y náuseas.

El siete por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en los Estudios 1118, 1121 e INNOVATE suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, diarrea y erupción cutánea. En el 13% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a una reducción de la dosis.

Estudio 1118 y el brazo de monoterapia INNOVATE

Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio descritas a continuación en las tablas 20 y 21 reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de duración de 11,7 meses en el Estudio 1118 y 33 meses en el brazo de monoterapia INNOVATE.

Tabla 20: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con MW en el Estudio 1118 y en el brazo monoterapia INNOVATE (N=94)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	38	2
	Náuseas	21	0
	Estomatitis*	15	0
	Constipación	12	1
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*	28	1
	Erupción cutánea*	21	1
Trastornos vasculares	Hemorragia*	28	0

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Hipertensión*	14	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Pirexia	18 12	2 2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético* Espasmos musculares	21 19	0 0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Infección de la piel* Sinusitis* Neumonía*	19 18 16 13	0 3 0 5
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	14 13	0 0
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Tos	13	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 21: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con MW en el Estudio 1118 y en el brazo monoterapia INNOVATE (N=94)

	Porcentaje de pacientes (N=94)	
	Todos los grados (%)	**Grado 3 o 4 (%)**
Disminución de las plaquetas	38	11
Disminución de los neutrófilos	43	16
Disminución de la hemoglobina	21	6

Trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (4%) y neutropenia (7%) ocurrieron en los pacientes.

INNOVATE

Las reacciones adversas descritas más abajo en la tabla 22 reflejan la exposición a IMBRUVICA® más rituximab con una duración media de 25,8 meses y la exposición a placebo más rituximab con una duración media de 15,5 meses en pacientes sin tratamiento previo o previamente tratados para MW en INNOVATE.

Tabla 22: Reacciones adversas reportadas en al menos 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el brazo IMBRUVICA® en pacientes con MW en INNOVATE

Clasificación por sistemas y órganos Reacción Adversa	**IMBRUVICA® + R (N=75)**		**Placebo + R (N=75)**	
	Todos los Grados	**Grado 3 o mayor**	**Todos los Grados**	**Grado 3 o mayor**

Specialist: CPB
HA approval date:
Farm. HUGO PING SANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	(%)	(%)	(%)	(%)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo				
Hematomas*	37	1	5	0
Erupción cutánea*	24	1	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	32	3	17	4†
Hipertensión*	20	13	5	4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28	0	15	1
Nauseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Constipación	13	1	11	1
Infecciones e infestaciones				
Neumonía*	19	13	5	3
Infecciones de la piel*	17	3	3	0
Infección del tracto urinario	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Influenza	12	0	7	1
Infección viral del tracto respiratorio superior	11	0	7	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Edema periférico	17	0	12	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	11	0
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	16	12	11	4
Trastornos cardíacos				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	11	0	7	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11	0	4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipokalemia	11	0	1	1

Los términos preferidos del sistema ADR corporal e individual se ordenan en orden descendiente de frecuencia.
* Incluye múltiples términos ADR
† Incluye un evento con desenlace fatal

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM

HA approval date:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se observaron reacciones relacionadas a la infusión Grado 3 o 4 en 1% de los pacientes tratados con IMBRUVICA® más rituximab.

Estudio 1121

Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio descriptas en las Tablas 23 y 24, reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de duración de 11,6 meses en el Estudio 1121.

Tabla 23: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% en pacientes con LZM en el Estudio 1121 (N=63)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción Adversa	Todos los Grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Nausea	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor Abdominal	16	2
	Constipación	14	0
	Dolor Abdominal Superior	13	0
	Vómito	11	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgia	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Metabolismo y trastornos de la Nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipopotasemia	13	0

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	2†
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos Siquiátricos	Ansiedad	16	2

La clasificación por sistemas y órganos y los términos preferidos ADR individuales están clasificados en orden de frecuencia descendente.
*Incluye múltiples términos ADR
† Incluye un evento con desenlace fatal

Tabla 24: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LZM en el Estudio 1121 (N=63)

	Porcentaje de Pacientes (N=63)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de Plaquetas	49	6
Disminución de Hemoglobina	43	13
Disminución de Neutrófilos	22	13

Trombocitopenia de Grado 4 emergente del tratamiento (3%) y neutropenia (6%) ocurrieron en los pacientes.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto (Estudio 1129) que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de terapia de primera línea con corticoesteroides y terapia adicional requerida.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el ensayo de EICHc (≥ 20%) fueron fatiga, hematomas, diarrea, trombocitopenia, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia, anemia y neumonía. Un paciente (2%) experimentó fibrilación auricular que fue de Grado 3.

El 24% de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que produjeron la suspensión del tratamiento fueron fatiga y neumonía. Las reacciones adversas que produjeron una reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en la Tabla 25 y Tabla 26 reflejan la exposición de IMBRUVICA® con una mediana de duración de 4,4 meses en el ensayo de EICHc.

Tabla 25: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de pacientes con EICHc (N=42)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*	40	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Constipación	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	14†
	Infección de las vías respiratorias superiores	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	17	5
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	12	7

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

* Incluye múltiples términos ADR

† Incluye 2 eventos con desenlace fatal.

Tabla 26: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con EICHc (N=42)

	Porcentaje de pacientes (N = 42)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de las plaquetas	33	0
Disminución de los neutrófilos	10	10
Disminución de la hemoglobina	24	2

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Neutropenia de Grado 4 emergente del tratamiento ocurrió en el 2% de los pacientes.

Otras reacciones adversas importantes

Arritmias cardiacas

En ensayos aleatorizados y controlados (n=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con IMBRUVICA® y 5,6 meses para 800 pacientes en el grupo control), la incidencia de taquiarritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, aleteo ventricular y taquicardia ventricular) de cualquier grado fue 1,0% versus 0,5% y para Grado 3 o mayor fue 0,2% versus 0% en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con los pacientes del grupo control. Además, la incidencia de fibrilación auricular y aleteo auricular de cualquier grado fue 9% versus 1,4% y para Grado 3 o mayor fue 4,1% versus 0,4% en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con los pacientes del grupo control.

Diarrea

En ensayos aleatorizados y controlados (n=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con IMBRUVICA® y 5,6 meses para 800 pacientes en el grupo control), se produjeron casos de diarrea de cualquier grado a una tasa del 39% de los pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el 18% de los pacientes en el grupo control. Los casos de diarrea de Grado 3 ocurrieron en el 3% versus el 1% de los pacientes tratados con IMBRUVICA® comparados con el grupo control, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue 21 días (rango: 0 a 708) versus 46 días (rango: 0 a 492) para diarrea de cualquier grado y 117 días (rango: 3 a 414) versus 194 días (rango: 11 a 325) para diarrea Grado 3 en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el grupo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron diarrea, el 85% versus 89% tuvo una resolución completa, y el 15% versus 11% no reportaron resolución al tiempo del análisis en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el brazo control, respectivamente. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución en pacientes tratados con IMBRUVICA® fue de 7 días (rango: 1 a 655) versus 4 días (rango: 1 a 367) para diarrea de cualquier grado y de 7 días (rango: 1 a 78) versus 19 días (rango: 1 a 56) para diarrea Grado 3 en sujetos tratados con IMBRUVICA® en comparación con el brazo control, respectivamente. Menos el 1% de los sujetos discontinuaron IMBRUVICA® en comparación con 0% en el brazo control.

Trastorno visual

En ensayos aleatorizados y controlados (n=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con IMBRUVICA® y 5,6 meses para 800 pacientes en el grupo control), se produjeron casos de visión borrosa y disminución de la agudeza visual de cualquier grado en el 11% de los pacientes tratados con IMBRUVICA® (10% Grado 1; 2% Grado 2; no

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Grado 3 o mayor) en comparación con 6% en el grupo control (6% Grado 1 y <1% Grado 2 y 3). La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 91 días (rango de 0 a 617) versus 100 días (rango: 2 a 477) en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el brazo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron trastornos visuales, el 60% versus 71% tuvo una resolución completa y el 40% versus el 29% no reportaron resolución al momento del análisis en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el brazo control, respectivamente. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución fue de 37 días (rango: 1 a 457 días) versus 26 días (rango: 1 a 721) en pacientes tratados con IMBRUVICA® en comparación con el brazo control, respectivamente.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

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

- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática incluyendo eventos agudos y/o mortales, cirrosis hepática
- Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral (ver "Advertencias y precauciones")
- Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, angioedema, urticaria.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), onicoclasis. paniculitis
- Infecciones: reactivación de la hepatitis B
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

SOBREDOSIS

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de ibrutinib en pacientes. Un sujeto sano experimentó incrementos reversibles Grado 4 en las enzimas hepáticas (ASAT y ALAT) después de una dosis de 1680 mg. Monitoree cuidadosamente a los pacientes que ingieran más de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

la dosis recomendada y suministre el tratamiento de soporte apropiado.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la Información para el Paciente aprobada.

- *Hemorragia*:
  Informar a los pacientes sobre la posibilidad de hemorragia y que comuniquen cualquier signo o síntoma (dolor de cabeza severo, sangre en las heces o en la orina, sangrado prolongado o incontrolable). Informar al paciente que IMBRUVICA® puede necesitar ser interrumpido durante procedimientos médicos o dentales (ver "Advertencias y precauciones").

- *Infecciones*:
  Informar a los pacientes sobre la posibilidad de una infección grave y que comuniquen cualquier signo o síntoma (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) sugestivos de infección (ver "Advertencias y precauciones").

- *Arritmias cardiacas*:
  Aconsejar a los pacientes que informen cualquier signo de palpitaciones, aturdimiento, mareos, desmayos, falta de aire y molestias torácicas (ver "Advertencias y precauciones").

- *Hipertensión*:
  Informar a los pacientes que ha ocurrido presión arterial alta en pacientes que toman IMBRUVICA®, lo cual puede requerir tratamiento antihipertensivo (ver "Advertencias y precauciones").

- *Segundas neoplasias malignas primarias*:
  Informar a los pacientes que han ocurrido otras neoplasias malignas en pacientes que han sido tratados con IMBRUVICA®, incluyendo cáncer de piel y otros carcinomas (ver "Advertencias y precauciones").

- *Síndrome de lisis tumoral*:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Informar a los pacientes sobre el posible riesgo de síndrome de lisis tumoral y que informen a su profesional de la salud sobre cualquier signo y síntoma asociados con este evento para su evaluación (ver "Advertencias y precauciones").

- *Toxicidad embriofetal*:
  Aconsejar a las mujeres sobre el riesgo potencial para el feto y que eviten el embarazo durante el tratamiento y por 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA® (ver "Advertencias y precauciones").

- Informar a los pacientes que tomen IMBRUVICA® por vía oral una vez al día según las instrucciones de su médico y que las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua, sin abrirlas, romperlas ni masticarlas, aproximadamente a la misma hora todos los días (ver "Posología y modo de administración").

- Aconsejar a los pacientes que, en el caso de una dosis diaria de IMBRUVICA® olvidada, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y regresar al horario habitual al día siguiente. Los pacientes no deben tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis olvidada (ver "Posología y modo de administración").

- Aconsejar a los pacientes sobre los efectos secundarios más frecuentes asociados con IMBRUVICA® (ver "Reacciones adversas"). Indicar al paciente que obtenga una lista completa de las reacciones adversas al medicamento en INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

- Aconsejar a los pacientes que informen a sus profesionales de la salud sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos con receta, medicamentos de venta libre, vitaminas, y productos a base de hierbas (ver "Interacciones farmacológicas").

- Informar a los pacientes que pueden experimentar heces poco firmes o diarrea y aconsejarles que se comuniquen con su médico si la diarrea persiste. Aconsejar a los pacientes que mantengan una hidratación adecuada (ver "Reacciones adversas").

PRESENTACIÓN

Las cápsulas de color blanco opaco de 140 mg se encuentran disponibles en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE). Envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108918199-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

janssen | Johnson&Johnson

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

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

- Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado primario y secundario en:

- AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.
- Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado secundario alternativo en:

- Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8, km 63,5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado N° 57.817
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada
Co-desarrollado con Pharmacyclics LLC

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

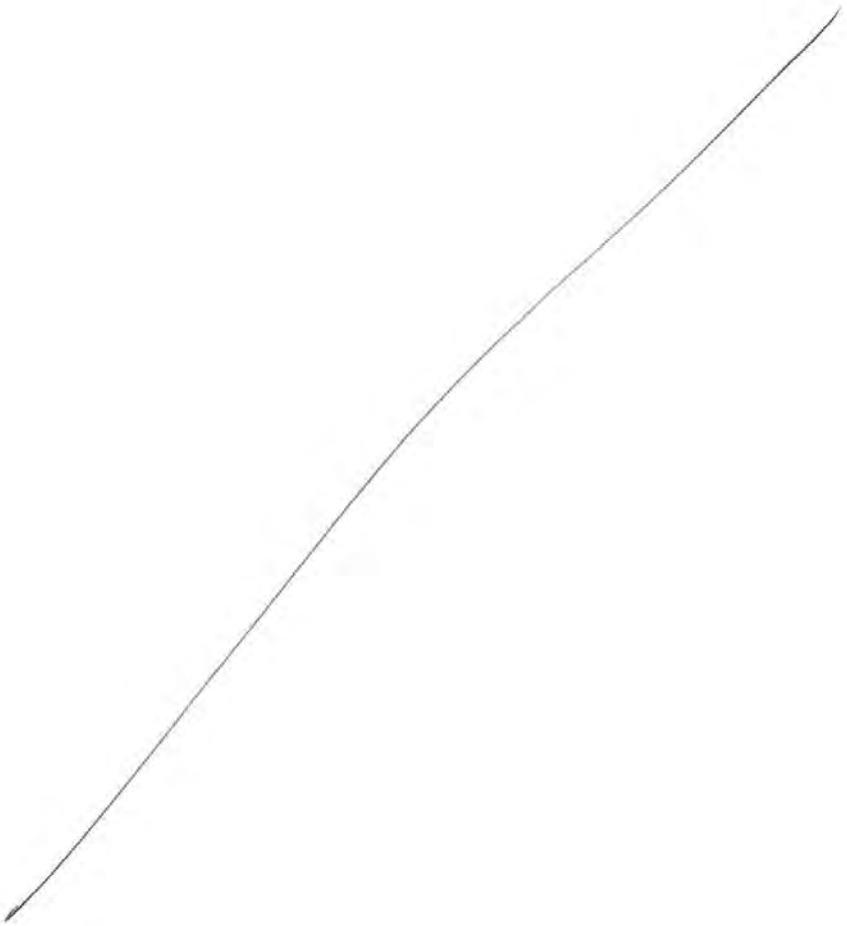
HA approval date:

IF-2019-54248115-APN-DGA#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

© Pharmacyclics LLC 2017
© Janssen Biotech, Inc. 2017

Fecha de última revisión:



Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PI_USPI Jan-19_V2.0+D_es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-62025187-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Septiembre de 2020

Referencia: EX-2020-34863823 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.16 17:38:24 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.16 17:38:25 -03:00

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817

janssen | Johnson & Johnson

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas

¿Qué es IMBRUVICA®?

IMBRUVICA® es un medicamento de prescripción utilizado para tratar adultos con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP)
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
- Linfoma de zona marginal (LZM) que requiera medicamentos por vía oral o inyección (terapia sistémica) y que hayan recibido algún tipo de tratamiento previo (terapia previa basada en anti-CD20).
- Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) después del fracaso de 1 o más líneas de terapia sistémica.

Se desconoce si IMBRUVICA® es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar IMBRUVICA®, comunique a su profesional de la salud sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- Ha tenido una cirugía reciente o planea tener una cirugía. Su profesional de la salud puede interrumpir la administración de IMBRUVICA® por cualquier procedimiento médico, quirúrgico o dental planificado
- Tiene problemas de sangrado
- Tiene o ha tenido problemas en el ritmo cardíaco, fuma o tiene una condición médica que aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, como presión arterial elevada, colesterol alto o diabetes
- Tiene una infección
- Tiene problemas hepáticos
- Está embarazada o planea quedar embarazada. IMBRUVICA® 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 IMBRUVICA®.
  - **Las mujeres** no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y por 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA®.
  - **Los hombres** deben evitar que sus compañeras queden embarazadas durante el tratamiento y por 1 mes después de la última dosis de IMBRUVICA®.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_PIL_USP48n-19_V2.0-D_es

IF-2020-62025079-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108917862-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 5

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Está amamantando o planea amamantar. Usted y su profesional de la salud deben decidir si va a tomar IMBRUVICA® o amamantar.

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

¿Cómo debo tomar IMBRUVICA®?

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

¿Qué debo evitar mientras tomo IMBRUVICA®?

- Usted no debe tomar jugo de pomelo, comer pomelo o comer naranjas de Sevilla (a menudo utilizado en mermeladas) durante el tratamiento con IMBRUVICA®. Estos productos pueden aumentar la cantidad de IMBRUVICA® en la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de IMBRUVICA®?

IMBRUVICA® puede causar efectos secundarios serios, incluyendo:

- **Los problemas de sangrado (hemorragia) son frecuentes** durante el tratamiento con IMBRUVICA®, y también pueden ser serios y pueden llevar a la muerte. Su riesgo de sangrado puede aumentar si usted también está tomando medicamentos anticoagulantes. Dígale a su profesional de la salud si tiene cualquier signo de hemorragia, incluyendo:
  - sangre en las heces o heces negras (se ve como alquitrán)
  - orina de color rosa o marrón
  - sangrado inesperado o sangrado que es grave o que no puede controlar
  - vomitar 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

Specialist: CPB

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_201_SPI_v1.0_29Aug2019

HA approval date:

Farm. RUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-58248159-APN-DDI#ANMAT

IF-2020-62925079-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108917862-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Pueden ocurrir **infecciones** durante el tratamiento con IMBRUVICA®. Estas infecciones pueden ser serias y pueden llevar a la muerte. Dígale 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 IMBRUVICA®.

- **Disminución del recuento sanguíneo**. Recuentos sanguíneos disminuidos (glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos) son frecuentes con IMBRUVICA®, pero también pueden ser graves. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre mensuales para revisar sus recuentos sanguíneos.

- **Problemas en el ritmo cardíaco (arritmias ventriculares, fibrilación auricular y aleteo auricular).** Se produjeron problemas graves en el ritmo cardíaco y muerte en personas tratadas con IMBRUVICA®, especialmente en personas que tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, tienen una infección, o que tuvieron problemas en el ritmo cardíaco en el pasado. Comunique 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, 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 IMBRUVICA®.

- **Presión arterial alta (hipertensión).** El desarrollo o empeoramiento de presión arterial alta ha ocurrido en personas tratadas con IMBRUVICA®. Su profesional de la salud puede indicarle un medicamento para la presión arterial o cambiar los medicamentos actuales para tratar su presión arterial.

- **Segundas neoplasias malignas primarias.** Han ocurrido nuevos tipos de cáncer en personas que fueron tratadas con IMBRUVICA®, incluyendo cánceres de piel o de otros órganos.

- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** SLT es causado por la ruptura rápida de células de cáncer. SLT puede causar falla renal y la necesidad de tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y algunas veces, muerte. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre para controlarlo por SLT.

Los efectos secundarios más frecuentes de IMBRUVICA® en adultos con neoplasias de células B (LCM, LLC/LLP, MW y LZM) incluyen:

- diarrea
- dolor muscular y óseo
- erupción cutánea
- náuseas
- hematomas
- cansancio
- fiebre

Los efectos secundarios más frecuentes de IMBRUVICA® en adultos con EICHc incluyen:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_2019_552_R1_19_V2.0_DC_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 223 de 363
IF-2020-62925079-APN-DERM#ANMAT
IF-2019-108917862-APN-DERM#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- cansancio
- hematomas
- diarrea
- espasmos musculares
- úlceras en la boca (estomatitis)
- náuseas
- neumonía

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

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de IMBRUVICA®.

Llame a su médico por asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

¿Cómo debo conservar IMBRUVICA®?

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de IMBRUVICA®

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los mencionados en el prospecto de Información para el paciente. No utilice IMBRUVICA® para una condición para la cual no fue recetado. No le dé IMBRUVICA® a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su profesional de la salud información sobre IMBRUVICA® dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de IMBRUVICA®?

Principio activo: ibrutinib
Excipientes: croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio. La cubierta de la cápsula contiene gelatina, goma laca (shellac), dióxido de titanio y óxido de hierro negro.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

"Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"

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

- Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado primario y secundario en:

- AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.
- Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionado secundario alternativo en:

- Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8, km 63,5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado N° 57.817
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada
Co-desarrollado con Pharmacyclics LLC
© Pharmacyclics LLC 2018
© Janssen Biotech, Inc. 2018

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

HA approval date:

Dra. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
ACCESADA

MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_IBRU_CAP_201_USP48n159_P2.0DG_es

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-62025079-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 16 de Septiembre de 2020

Referencia: EX-2020-34863823 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.16 17:38:05 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.16 17:38:06 -03:00