



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2021-171-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 6 de Enero de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000001-15-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000001-15-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 28/09/2020 15:08:57, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 28/09/2020 15:08:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 28/09/2020 15:08:57, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 28/09/2020 15:08:57 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO DOSA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION05.PDF / 0 - 27/11/2020 17:01:23 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-15-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.01.06 11:55:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 11:55:58 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Ibrutinib Dosa Ibrutinib 140 mg Capsulas duras Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

-Sírvese leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

-Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

-No utilice Ibrutinib Dosa para una condición para la cual no fue recetado.

-Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

-Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

-Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1- Composición

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de Magnesio. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio, Índigo carmín (Azul N2 F.D.Y.C), Gelatina en polvo.

2- ¿Qué es Ibrutinib Dosa?

Ibrutinib Dosa 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 linfocítico pequeño (LLP).
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma linfocítico pequeño (LLP) con deleción 17p.
- Macroglobulinemia de Waldenström (WM).
- 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 Ibrutinib es seguro y eficaz en niños.

3- ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar Ibrutinib Dosa y durante el tratamiento?

Antes de tomar Ibrutinib Dosa, comuníquese a su profesional de la salud sobre todas las 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 Ibrutinib Dosa 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. Ibrutinib 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 Ibrutinib.
- Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y hasta 1 mes después de haber tomado la última dosis de Ibrutinib.
- Los hombres que tengan parejas mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos mientras que estén tratándose con Ibrutinib y hasta 1 mes después de haber consumido la última dosis de Ibrutinib.
- Está amamantando o planea amamantar. Usted y su profesional de la salud deben decidir si va a tomar Ibrutinib 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 Ibrutinib con ciertos medicamentos, puede afectar el funcionamiento de Ibrutinib y causar efectos secundarios.

4- ¿Qué debo evitar mientras tomo Ibrutinib Dosa?

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

5- ¿Cómo debo tomar Ibrutinib Dosa®?

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

¿Qué debe hacer en caso de una sobredosis?

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

6- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ibrutinib Dosa?

Ibrutinib puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

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

- Pueden ocurrir **infecciones** durante el tratamiento con Ibrutinib. 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 Ibrutinib Dosa.

- **Disminución del recuento sanguíneo.** Recuentos sanguíneos disminuidos (glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos) son frecuentes con Ibrutinib, 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 Ibrutinib, especialmente en personas que tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, que tienen una infección, o que tuvieron problemas previos en el ritmo cardíaco. Comuníquese a su profesional de la salud si tiene cualquier síntoma de problemas en el ritmo cardíaco, como, por ejemplo, sentir que su corazón late de manera rápida e irregular, aturdimiento, mareos, falta de aire, molestias en el pecho o desmayos. Si usted desarrolla alguno de estos síntomas, su médico podría hacerle un electrocardiograma y ajustar la dosis de Ibrutinib.

- **Presión arterial alta (hipertensión).** El desarrollo o empeoramiento de presión arterial alta ha ocurrido en personas tratadas con Ibrutinib. 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 Ibrutinib, incluyendo cáncer de piel o de otros órganos.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT)**, 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 Ibrutinib en adultos con neoplasias de células B (LCM, LLC/LLP, MW y LZM) incluyen:

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

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

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

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

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Ibrutinib. Llame a su médico por asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo almacenar y conservar Ibrutinib Dosa?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

Mantener el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

PRESENTACIÓN

Envases con un frasco conteniendo 90 o 120 cápsulas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre 2020



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 5

PROYECTO DE PROSPECTO

Ibrutinib Dosa
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, Celulosa Microcristalina 175,50 mg, Croscarmelosa Sódica 10,00 mg, Lauril Sulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 0,66 mg, Índigo carmín (Azul N2 F.D.Y.C) 0,10 mg, Gelatina en polvo 99,24 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico, Inhibidores de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE27.

INDICACIONES

Linfoma de células del manto

Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del Manto (LCM) que hayan recibido al menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma de linfocitos pequeños

Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP)

Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección del cromosoma 17 p

Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Linfoma de zona marginal

Ibrutinib Dosa 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.

Enfermedad de injerto contra el huésped crónica

Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra el huésped crónica (EICHc) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que lleva a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor de antígeno de células B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. El papel de BTK en la señalización a través de los receptores de superficie de células B da como resultado la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, la quimiotaxis y la adhesión. Según estudios publicados, Ibrutinib inhibe la proliferación y supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión de sustratos *in vitro*.

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con Ibrutinib un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y recuento absoluto $> 5.000/\mu\text{l}$), a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractarios tratados con Ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento con Ibrutinib y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., $> 400.000/\mu\text{l}$). No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con Ibrutinib.

Farmacodinamia

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

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

Agregación plaquetaria in vitro

Ibrutinib demostró en estudios que se publicaron, inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno en muestras de sangre de donantes sanos, donantes que toman warfarina y donantes con disfunción renal grave. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria para ADP, ácido araquidónico, ristocetina y TRAP-6.

Farmacocinética

La exposición a Ibrutinib se incrementa con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con tumores malignos de células B. Se lograron concentraciones en estado estacionario de Ibrutinib sin inhibidores de CYP3 donde se alcanzaron con un rango de acumulación de 1 a 1,6 después de una semana de dosis múltiples de 420 mg 560 mg.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de Ibrutinib en estado de ayuno fue del 2,9% (IC del 90%: 2.1, 3.9). Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una T_{max} mediana de 1 hora a 2 horas.

Efecto de los alimentos:

La administración de Ibrutinib 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* publicados 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 dependencia de la concentración en el rango de 50 ng/ml a 1000 ng/ml. El volumen de distribución (V_d) fue de 683 L, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario (V_{d,ss} / F) fue de aproximadamente 10,000 L

Eliminación

El aclaramiento intravenoso fue de 62 L/h en condiciones de ayuno y de 76 L/h con alimentos. En línea con el alto efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de 2000 L/h en condiciones de ayuno y 1000 L/h con alimentos. La vida media de Ibrutinib es de 4 horas a 6 horas.

Metabolismo:

El metabolismo es la principal vía de eliminación del Ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A y, en menor medida, por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibitoria hacia BTK aproximadamente 15 veces menor que el 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 significativo en la farmacocinética de Ibrutinib.

-Paciente con Insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [CLCr] > 25 ml/min según lo estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault) no tuvo influencia en la exposición al Ibrutinib. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <25 ml/min) o en pacientes que reciben diálisis.

-Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC de Ibrutinib aumentó 2.7 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), 8.2 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y 9.8 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en relación con sujetos con función hepática normal. La C_{max} de Ibrutinib aumentó 5.2 veces en insuficiencia hepática leve, 8.8 veces 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 los inhibidores de CYP3A sobre Ibrutinib

La administración conjunta de dosis múltiples de ketoconazol (fuerte inhibidor de CYP3A) aumentó la C_{max} de Ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La administración conjunta de dosis múltiples de voriconazol (fuerte inhibidor de CYP3A) aumentó la C_{max} en estado estable de Ibrutinib en 6.7 veces en estado estacionario y el AUC en 5.7 veces. Las simulaciones en condiciones de alimentación sugieren que el posaconazol (fuerte inhibidor de CYP3A) puede aumentar el AUC de Ibrutinib de 3 a 10 veces.

La administración conjunta de dosis múltiples de eritromicina (inhibidor moderado de CYP3A) aumentó la C_{max} en estado de equilibrio de Ibrutinib en 3,4 veces y el AUC en 3 veces.

Efecto de los inductores de CYP3A sobre Ibrutinib

La administración conjunta de rifampicina (inductor de CYP3A fuerte) redujo la C_{max} de Ibrutinib en más de 13 veces y el AUC en más de 10 veces. Las simulaciones sugieren que efavirenz (inductor moderado de CYP3A) puede disminuir el AUC de Ibrutinib en 3 veces.

Efecto de Ibrutinib en sustratos de CYP

Según estudios *in vitro* publicados, los mismo sugieren que es poco probable que el Ibrutinib y el PCI-45227 inhiban el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A a dosis clínicas. Es poco probable que tanto el Ibrutinib como el PCI-45227 induzcan CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a dosis clínicas.

Efecto de Ibrutinib en sustratos de transportadores

Según estudios *in vitro* publicados, sugieren que el Ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La administración conjunta de sustratos orales de P-gp o BCRP con un índice terapéutico estrecho. (por ejemplo, digoxina, metotrexato) con Ibrutinib puede aumentar sus concentraciones.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Modo de administración

Administrar Ibrutinib por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente. Se debe tomar la dosis con un vaso de agua. Las cápsulas no deben romperse, ni abrirse, ni masticarse.

Dosis recomendada

Linfoma de células del manto y Linfoma de zona marginal

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

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

La dosis recomendada de Ibrutinib para tratar el LLC /LLP y MW monoterapia, en combinación con Rituximab para MW o en combinación con Bendamustina y Rituximab o con Obinutuzumab para LLC/LLP es de 420 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando administre Ibrutinib en combinación con Rituximab u Obinutuzumab en el mismo día, considerar administrar Ibrutinib Dosa previamente a Rituximab u Obinutuzumab.

Enfermedad del injerto contra el huésped crónica

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

Modificaciones de las dosis por reacciones adversas

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

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

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 EICH_C luego de la recuperación Dosis inicial= 420 mg
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios
Cuarta	Suspender Ibrutinib Dosa	Suspender Ibrutinib Dosa

Modificaciones de la dosis para uso con Inhibidores del CYP3A:

Las modificaciones de dosis recomendadas se describen a continuación.

Población de Pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de Ibrutinib
-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------

Neoplasias malignas de células B	*Inhibidor moderado de CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según lo recomendado
	*Voriconazol 200 mg dos veces al día. *Suspensión de Posaconazol 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 lo recomendado
	*Suspensión de Posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día *Posaconazol IV inyección 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.
	*Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se usarán a corto plazo (como antiinfecciosos por siete días o menos), interrumpa Ibrutinib Dosa
Enfermedad de injerto contra el huésped crónica	*Inhibidores Moderados del CYP3A	420 mg una vez al día Modificación de la dosis según lo recomendado
	*Voriconazol 200 mg dos veces al día *Posaconazol suspensión 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces a día o 200 mg dos veces al día.	280 mg una vez al día Modificación de la dosis según lo recomendado

	<p>*Posaconazol suspensión 200 mg tres veces por día o 400 mg dos veces al día.</p> <p>*Posaconazol IV inyección 300 mg una vez al día.</p> <p>*Posaconazol 300 mg comprimidos de liberación retardada una vez al día.</p>	<p>140 mg una vez al día</p> <p>Interrumpir la dosis según lo recomendado</p>
	<p>*Otros inhibidores fuertes de CYP3A</p>	<p>Evitar uso concomitante.</p> <p>Si los inhibidores van a utilizarse por un término corto (Como antiinfecciosos por 7 días o menos), interrumpir Ibrutinib.</p>

Luego de la discontinuación de un inhibidor de CYP3A, reanudar la dosis previa de Ibrutinib

Modificaciones de la dosis para 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 Ibrutinib Dosa en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clases B y C).

Dosis omitidas

Si no se toma una dosis de Ibrutinib a la hora programada, se puede tomar lo más pronto posible el mismo día y volver al horario normal al día siguiente.

No deben tomarse dosis adicionales de Ibrutinib para compensar la dosis omitida.

CONTRAINDICACIONES

Ibrutinib 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

Precauciones generales

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con Ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (>400.000/ μ l) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar en estos casos, aplazar temporalmente la administración de Ibrutinib. Se debe vigilar estrechamente a los

pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

Hemorragias

Según estudios clínicos publicados, se han producido eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con Ibrutinib. Han ocurrido eventos de sangrado de grado 3 o superior (Hemorragia intracraneal -incluido hematoma subdural-, sangrados gastrointestinales, hematuria y hemorragia post intervención). También ocurrieron eventos de sangrado de cualquier grado, incluyendo moretones y petequias.

El mecanismo de los eventos de sangrado no es tan bien conocido.

Es posible que Ibrutinib aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben terapia antiplaquetaria o anticoagulante. Los pacientes deberían ser monitoreados por signos de hemorragia.

Considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de Ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de la cirugía, según el tipo de sangre y el riesgo de hemorragia.

Infecciones

Según referencias bibliográficas, ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales (incluyendo bacteriana, viral o micótica) con el tratamiento de Ibrutinib. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con Ibrutinib. Considerar la profilaxis de acuerdo con los estándares de cuidado en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infecciones oportunistas. Monitorear y evaluar a los pacientes por fiebre o infecciones y tratarlos apropiadamente.

Citopenias

Según referencias bibliográficas, hubo casos de citopenias de Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y anemia en pacientes con neoplasias malignas de células B, tratados con Ibrutinib como agente único.

Monitorear hemogramas completos mensualmente.

Arritmias cardiacas

Según referencias bibliográficas, ocurrieron arritmias cardiacas serias y fatales en el tratamiento de Ibrutinib. También hubo casos de taquiarritmias ventriculares y fibrilación auricular de grado 3 o superior, en pacientes expuestos a Ibrutinib en ensayos clínicos publicados. Estos eventos ocurrieron especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiacos, hipertensión, infecciones agudas e historial clínico de arritmias cardiacas.

Se debe monitorear a los pacientes periódicamente por arritmias cardiacas, se debe obtener un electrocardiograma de pacientes que pueden desarrollar síntomas arrítmicos (Palpitaciones, mareos, síncope, dolor en el pecho) o disnea de reciente aparición. Manejar apropiadamente las arritmias cardiacas, y si persisten, considerar el riesgo y beneficio de tratar con Ibrutinib y seguir las guías de las modificaciones de las dosis.

Hipertensión

Según estudios realizados, hubo casos de hipertensión de cualquier grado en pacientes tratados con Ibrutinib.

Se debe monitorear la presión sanguínea en pacientes tratados con Ibrutinib e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante el tratamiento con Ibrutinib.

Segundas neoplasias malignas primarias

Según estudios publicados, hubo casos de neoplasias incluyendo carcinomas no cutáneos en pacientes tratados con Ibrutinib. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma.

Síndrome de lisis tumoral

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

Toxicidad embriofetal

De acuerdo con referencias publicadas, Ibrutinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas.

Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman Ibrutinib 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.

Interacciones medicamentosas

Efectos de inhibidores del CYP3A sobre Ibrutinib

La administración conjunta de Ibrutinib con un inhibidor fuerte o moderado del CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas del Ibrutinib. Este incremento puede aumentar el riesgo de toxicidad relacionadas al medicamento.

Se recomienda modificar las dosis de Ibrutinib cuando se utilizan en forma concomitante con Posaconazol, Voriconazol y con inhibidores moderados del CYP3A.

Evite el uso concomitante con otros inhibidores fuertes del CYP3A. Interrumpa Ibrutinib en caso de que estos inhibidores se utilicen en corto plazo (tales antiinfecciosos durante siete días o menos).

Ejemplos de inhibidores fuertes del CYP3A: 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 de inhibidores moderados del CYP3A incluyen: Aprepitant, Cimetidina, Ciprofloxacina, Clotrimazol, Crizotinib, Ciclosporina, Dronedarona, Eritromicina, Fluconazol, Fluvoxamina, Imatinib, Tofisopam y Verapamilo.

Evite pomelo o naranjas durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que contienen inhibidores fuertes o moderados del CYP3A.

Efectos de inductores del CYP3A sobre Ibrutinib

La coadministración de Ibrutinib con inductores fuertes del CYP3A pueden disminuir las concentraciones de Ibrutinib. Evite la administración con inductores potentes del CYP3A: Carbamazepina, Enzalutamida, Mitotano, Fenitoína, Rifampicina y hierba de San Juan.

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.

La potencia de inducción de la hierba de San Juan puede variar ampliamente según la preparación.

Mujeres y hombres de potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se debe llevar a cabo un test de embarazo en mujeres de potencial reproductivo antes de iniciar la terapia con Ibrutinib

Anticoncepción

Mujeres

Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas mientras toman Ibrutinib 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 tengan parejas mujeres en edad fértil, utilizar métodos anticonceptivos mientras que estén tratándose con Ibrutinib y hasta 1 mes después de haber consumido la última dosis de Ibrutinib.

Embarazo

Resumen de los riesgos

Ibrutinib, es un inhibidor de la quinasa, puede causar daño fetal. No existen datos respecto al uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado a defectos de nacimiento o aborto espontáneo.

Si se utilizara Ibrutinib durante el periodo de embarazo, o si el paciente se embaraza durante el periodo de consumo de Ibrutinib, se ha de informar respecto al potencial peligro al feto.

Todos los embarazados tienen asociado un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida o resultados adversos. Aún se desconoce el riesgo asociado a defectos de nacimiento o aborto espontáneo para la población indicada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se cuenta con información relativa a la presencia de Ibrutinib o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el amantado o los efectos en la producción de leche materna.

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

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Ibrutinib en uso pediátrico no ha sido establecido.

Uso en pacientes de edad avanzada

Según estudios publicados, se observó que los más adultos tratados con Ibrutinib eran propensos a anemia (de todos los grados), neumonías (grado 3 o mayor), trombocitopenia, hipertensión, y

fibrilación auricular.

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de Ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C). La seguridad de Ibrutinib 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 Ibrutinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Monitorear de cerca a los pacientes para reacciones adversas de Ibrutinib

Plasmaféresis

El manejo de la hiperviscosidad en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden incluir plasmaféresis después y durante el tratamiento con Ibrutinib. No se requiere modificaciones en las dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Linfoma de células del manto

Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculo esquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias altas, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito.

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

Se observaron casos de: insuficiencia renal mortal y grave con el tratamiento con Ibrutinib. Algunos pacientes experimentaron aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

Reacciones adversas no hematológicas reportadas en pacientes en $\geq 10\%$ de los pacientes con LCM (estudio clínico 1: monoterapia Ibrutinib n=111)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Constipación Dolor abdominal Vómitos Estomatitis* Dispepsia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias Neumonía*† Infecciones de la piel Sinusitis*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Edema periférico Pirexia Astenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea* Petequias
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético* Espasmos musculares Artralgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea† Tos Epistaxis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Dolor de cabeza

† incluye un evento con desenlace fatal.

Anomalías de laboratorio hematológicas 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 mediciones de laboratorio y reacciones adversas

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (6%) y neutropenia (13%) emergente del tratamiento

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LCC/LLP (Estudio 2: monoterapia Ibrutinib n=51)

Clasificación por sistemas y Órganos	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Constipación Náuseas Estomatitis Vómitos Dolor abdominal Dispepsia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores

	Sinusitis Infecciones de la piel Neumonía Infección de las vías urinarias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Edema periférico Astenia Escalofríos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas Erupción cutánea Petequias
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Dolor orofaríngeo Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Artralgia Espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Neoplasias benignas, malignas, no especificadas	Segunda neoplasia*
Trastornos vasculares	Hipertensión

*Un desenlace fatal por sarcoma histiocítico

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento* en pacientes con LCC/LLP (N=51) en el Estudio 2

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

* Basado en mediciones de laboratorio según criterio de IWCLL y reacciones adversas. Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (8%) y neutropenia (12%) emergente del tratamiento

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP (Estudio 3: Ibrutinib N= 195 vs Ofatumumab N= 191)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Diarrea

	Náuseas
	Estomatitis*
	Constipación
	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores**
	Neumonía*/**
	Sinusitis*
	Infección de las vías urinarias
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea*
	Petequia
	Hematomas*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*
	Artralgia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea
	Mareos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión
Trastornos oculares	Visión borrosa

Los sujetos con eventos múltiples para un término de reacción adversa (RAM) se cuentan una vez para cada término de RAM.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

* Incluye múltiples términos RAM

** 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.

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LCC/LLP en el Estudio 3

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

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (2% en el grupo de Ibrutinib y 3% en el grupo de Ofatumumab) y neutropenia (8% en el grupo de Ibrutinib y 8% en el grupo de Ofatumumab) emergente del tratamiento.

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP (Estudio 4: Ibrutinib N= 135 vs Clorambucilo N= 132)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Estomatitis*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*
	Artralgia
	Espasmos musculares
Trastornos oculares	Ojo seco
	Incremento del lagrimeo
	Visión borrosa
	Disminución de la agudeza visual
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea*
	Hematomas*
Infecciones e infestaciones	Infección de la piel*
	Neumonía*
	Infección de las vías urinarias
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico
	Pirexia
Trastornos vasculares	Hipertensión*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea

Los sujetos con eventos múltiples para un término de reacción adversa (RAM) se cuentan una vez para cada término de RAM.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

* Incluye múltiples términos RAM

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 4

	Ibrutinib (N= 135)		Clorambucilo (N= 132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	55	28	67	31
Disminución de plaquetas	47	7	58	14
Disminución de hemoglobina	36	0	39	2

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (1% en el grupo de Ibrutinib y 3% en el grupo de Clorambucilo) y neutropenia (11% en el grupo de Ibrutinib y 12% en el grupo de Clorambucilo) emergente del tratamiento.

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP (Estudio 5: Ibrutinib y bendamustina + rituximab (BR) n = 287 vs placebo y BR)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*†
	Trombocitopenia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea*
	Hematomas*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*
	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia
Trastornos vasculares	Hemorragia*†
	Hipertensión*
Infecciones e infestaciones	Bronquitis
	Infección de la piel*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

* Incluye múltiples términos RAM

† Incluye 2 eventos de hemorragia con desenlace fatal en el grupo de Ibrutinib y 1 evento de neutropenia con desenlace fatal en el grupo de placebo + BR.

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

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP (Estudio 6: Ibrutinib + obinutuzumab n= 113 vs Clorambucilo + obinutuzumab n= 115)

Clasificación por sistemas y órganos [§]	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*
	Trombocitopenia*
	Anemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea*

	Hematomas*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Constipación
	Náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*
	Artralgia
	Espasmos musculares
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión
Trastornos vasculares	Hemorragia*
	Hipertensión*
Infecciones e infestaciones	Neumonía*/**
	Infección de las vías respiratorias superiores
	Infección de la piel*
	Infección de las vías urinarias
	Nasofaringitis
	Conjuntivitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia
	Fatiga
	Edema periférico
Trastornos psiquiátricos	Insomnio

§ Los datos no son base adecuada para la comparación de las tasas de RAM entre los grupos de tratamiento.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

* Incluye múltiples términos de RAM

** Incluye un evento con un desenlace fatal.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW) y Linfoma de Zona Marginal

Reacciones adversas no hematológicas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con MW (estudio N° 7 y grupo de monoterapia del Estudio 8 (N= 94))

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
---	-------------------------

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Estomatitis* Constipación Enfermedad de reflujo gastroesofágico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de aplicación	Fatiga Pirexia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético* Espasmos musculares
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Infección de la piel* Sinusitis* Neumonía*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos

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

* Incluye múltiples términos RAM.

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con MW en el Estudio 7 y grupo de monoterapia del Estudio 8 (N= 94)

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

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (4%) y neutropenia (7%) emergente del tratamiento.

Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ y al menos 2% mayor en el grupo de Ibrutinib de los pacientes con MW en el Estudio 8

Clasificación por sistemas y órganos[§]	Reacción adversa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*
	Erupción cutánea*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*
	Artralgia
	Espasmos musculares
Trastornos vasculares	Hemorragia*
	Hipertensión*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Náuseas
	Dispepsia
	Constipación
Infecciones e infestaciones	Neumonía*
	Infección de la piel*
	Infección de las vías urinarias
	Bronquitis
	Influenza
	Infección de las vías respiratorias superiores
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipokalemia

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.

* Incluye múltiples términos RAM

** Incluye un evento con desenlace fatal.

Se observaron reacciones relacionadas con la perfusión grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes tratados con Ibrutinib + rituximab.

Reacciones adversas No hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con LZM (Estudio 9 n= 63)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
---	-------------------------

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dispepsia Estomatitis* Constipación Dolor abdominal Dolor abdominal superior Vómitos
Trastornos generales y Condiciones en el sitio de administración.	Fatiga Edema periférico Pirexia
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo Hematomas*	Hematomas* Erupción cutánea * Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético* Artralgia Espasmos musculares
Infecciones e infestaciones	Infección de tracto respiratorio superior Sinusitis* Bronquitis Neumonía*
Metabolismo y trastornos de la Nutrición	Disminución del apetito Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hipopotasemia
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión*
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastinales	Tos Disnea
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea
Trastornos Psiquiátricos	Ansiedad

La clasificación por sistemas y órganos y los términos preferidos RAM individuales están clasificados en orden de frecuencia descendente.

* Incluye múltiples términos RAM

† Incluye un evento con desenlace fatal

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LZM en el Estudio 9 (N= 63)

	Porcentaje de pacientes (N= 63)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	49	6
Disminución de neutrófilos	43	13
Disminución de hemoglobina	22	13

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (3%) y neutropenia (6%) emergente del tratamiento.

El 7% de los pacientes que recibieron Ibrutinib en los Estudios clínicos efectuados en para Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de Zona Marginal (estudios 7, 8 y 9) 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.

Enfermedad de Injerto contra huésped crónica

Reacciones adversas No hematológicas en $\geq 10\%$ de los pacientes con EICHc (estudio 10: n=42)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Pirexia Edema periférico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas* Erupción cutánea*
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea Estomatitis* Nauseas Constipación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Dolores musculoesqueléticos*
Trastornos Vasculares	Hemorragia*
Infecciones e infestaciones	Neumonía* Infección de las vías respiratorias superiores Sepsis*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia

Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con EICHc crónica (N= 42)

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

Se observó en pacientes neutropenia grado 4 (2%) emergente del tratamiento.

Experiencia post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Ibrutinib 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 Ibrutinib.

- Trastornos hepato biliares: 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.
- Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, angioedema, urticaria.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), onicoclasia, panculitis.
- Infecciones: reactivación de la hepatitis B
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia específica en el manejo de la sobredosis de Ibrutinib en pacientes. Monitoree cuidadosamente a los pacientes que ingieran más de la dosis recomendada y suministre el tratamiento de soporte apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con centros de toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

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 Ibrutinib puede necesitar ser interrumpido durante procedimientos médicos o dentales.

- 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.

- Arritmias cardíacas:

Aconsejar a los pacientes que informen cualquier signo de palpitaciones, aturdimiento, mareos, desmayos, falta de aire y molestias torácicas.

- Hipertensión:

Informar a los pacientes que ha ocurrido presión arterial alta en pacientes que toman Ibrutinib, lo cual puede requerir tratamiento antihipertensivo.

- Segundas neoplasias malignas primarias:

Informar a los pacientes que han ocurrido otras neoplasias malignas en pacientes que han sido tratados con Ibrutinib, incluyendo cáncer de piel y otros carcinomas.

- Síndrome de lisis tumoral:

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.

- 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 Ibrutinib.

- Informar a los pacientes que tomen Ibrutinib 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.

- Aconsejar a los pacientes que, en el caso de una dosis diaria de Ibrutinib 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.

- Aconsejar a los pacientes sobre los efectos secundarios más frecuentes asociados con Ibrutinib. 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.

- 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.

PRESENTACIÓN

Envases con un frasco conteniendo 90 o 120 cápsulas.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: Septiembre 2020



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTUO PRIMARIO

Ibrutinib Dosa
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, excipientes c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

CONTENIDO

90 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:**

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

PROYECTO DE RÓTUO PRIMARIO

**Ibrutinib Dosa
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas duras
Vía oral**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, excipientes c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

CONTENIDO

120 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:**

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTUO SECUNDARIO

Ibrutinib Dosa
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, Celulosa Microcristalina 175,50 mg, Croscarmelosa Sódica 10,00 mg, Lauril Sulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 0,66 mg, Índigo carmín (Azul N2 F.D.Y.C) 0,10 mg, Gelatina en polvo 99,24 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

CONTENIDO

Envases con un frasco conteniendo 90 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:**

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

PROYECTO DE RÓTUO SECUNDARIO

**Ibrutinib Dosa
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas duras
Vía oral**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: Ibrutinib 140,00 mg, Celulosa Microcristalina 175,50 mg, Croscarmelosa Sódica 10,00 mg, Lauril Sulfato de Sodio 3,00 mg, Estearato de Magnesio 1,50 mg. Componentes de la cápsula: Dióxido de titanio 0,66 mg, Índigo carmín (Azul N2 F.D.Y.C) 0,10 mg, Gelatina en polvo 99,24 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

CONTENIDO

Envases con un frasco conteniendo 120 cápsulas.

Lote:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:**

LABORATORIO DOSA S.A.
Dirección Técnica: Farm. Juan P. Cattalini
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

8 de enero de 2021

DISPOSICIÓN N° 171

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

CERTIFICADO N° 59366

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-15-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

664355



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1070AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 08 DE ENERO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 171

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) CERTIFICADO N° 59366

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO DOSA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6954

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IBRUTINIB DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

IBRUTINIB 140 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 175,5 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 3 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg POLVO
GELATINA EN POLVO 99,24 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,66 mg CÁPSULA
INDIGO CARMIN (AZUL N 2 F.D.Y. C.) 0,1 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 90 CÁPSULAS POR FRASCO

120 CÁPSULAS POR FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE27

Acción terapéutica: Antineoplásico, Inhibidores de la proteína quinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Linfoma de células del manto Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del Manto (LCM) que hayan recibido al menos una terapia previa. Leucemia linfocítica crónica/ Linfoma de linfocitos pequeños Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección del cromosoma 17 p Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de los pacientes adultos con Leucemia linfocítica crónica (LLC) / Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p Macroglobulinemia de Waldenström (MW) Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW). Linfoma de zona marginal Ibrutinib Dosa 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. Enfermedad de injerto contra el huésped crónica Ibrutinib Dosa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra el huésped crónica (EICHc) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistémica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DOSA S.A.	0991/15	GIRARDOT 1367/69/73	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000001-15-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932