



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-109603790- -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 FARMACEUTICA S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de IBRUTINIB 140 mg; IBRUTINIB 280 mg; IBRUTINIB 420 mg; IBRUTINIB 560 mg, para la especialidad medicinal denominada IMBRUVICA, Certificado N° 57.817.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4° del Decreto N° 150/92, modificado por los Decretos N° 1890/92, 177/93 y las Reglamentaciones Conjuntas N° 470/92 y 268/92 y a la Disposición 4622/2012.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96.

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de IBRUTINIB 140 mg; IBRUTINIB 280 mg; IBRUTINIB 420 mg; IBRUTINIB 560 mg, siendo las fórmulas cualicuantitativas: Cada comprimido recubierto de IBRUTINIB 140 mg contiene: fase intragranular: Lactosa monohidrato 28,0 mg, Croscarmelosa sódica 10,0 mg, Lauril sulfato de sodio 2,0 mg, povidona 4,0 mg; Fase extragranular: Celulosa microcristalina 10,0 mg, Croscarmelosa sódica 4,0 mg, Silica coloidal anhidra 1,0 mg, Estearato de magnesio 1,0 mg, Recubrimiento: Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinilico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo) 6,0 mg; Cada comprimido recubierto de IBRUTINIB 280 mg contiene: fase intragranular: Lactosa monohidrato 56,0 mg, Croscarmelosa sódica 20,0 mg, Lauril sulfato de sodio 4,0 mg, povidona 8,0 mg; Fase extragranular: Celulosa microcristalina 20,0 mg, Croscarmelosa sódica 8,0 mg, Silica coloidal anhidra 2,0 mg, Estearato de magnesio 2,0 mg, Recubrimiento: Opadry II 85F210011 Púrpura (macrogol, alcohol polivinilico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo) 12,0 mg; Cada comprimido recubierto de IBRUTINIB 420 mg contiene: fase intragranular: Lactosa monohidrato 84,0 mg, Croscarmelosa sódica 30,0 mg, Lauril sulfato de sodio 6,0 mg, povidona 12,0 mg; Fase extragranular: Celulosa microcristalina 30,0 mg, Croscarmelosa sódica 12,0 mg, Silica coloidal anhidra 3,0 mg, Estearato de magnesio 3,0 mg, Recubrimiento: Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinilico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo) 18,0 mg; Cada comprimido recubierto de IBRUTINIB 560 mg contiene: fase intragranular: Lactosa monohidrato 112,0 mg, Croscarmelosa sódica 40,0 mg, Lauril sulfato de sodio 8,0 mg, povidona 16,0 mg; Fase extragranular: Celulosa microcristalina 40,0 mg, Croscarmelosa sódica 16,0 mg, Silica coloidal anhidra 4,0 mg, Estearato de magnesio 4,0 mg, Recubrimiento: Opadry II 85F32547 Amarillo (macrogol, alcohol polivinilico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo) 24,0 mg.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma mencionada en el Artículo anterior la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de IBRUTINIB 140 mg; IBRUTINIB 280 mg; IBRUTINIB 420 mg; IBRUTINIB 560 mg, siendo su país de origen (donde se elabora): Suiza; su país de procedencia (desde donde se importa): Suiza; País de Anexo I (donde se consume): Dinamarca; establecimiento elaborador: Cilag AG, Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Suiza; establecimiento acondicionador primario: Cilag AG, Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Suiza; establecimiento acondicionador secundario: Janssen Cilag Spa, Via C. Janssen, Loc. Borgo S. Michele, 04100 Latina, Italia; establecimiento acondicionador secundario alternativo: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8 Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires; Nombre de la razón social del establecimiento de control de calidad: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Ruta 8 Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires.

ARTÍCULO 3º.-Autorizanse las nuevas indicaciones para la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas en el Artículo 1º la cuales serán: Indicaciones Linfoma de células del manto. 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).

Leucemia linfocítica crónica / Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p IMBRUVICA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p. Macroglobulinemia de Waldenström. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW). 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 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.

ARTICULO 4º.- Dispónese que la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en las concentraciones de IBRUTINIB 140 mg; IBRUTINIB 280 mg; IBRUTINIB 420 mg; IBRUTINIB 560 mg, en las presentaciones de 28 y 30 comprimidos recubiertos, en su contenido por unidad de venta de: 28 comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 2 tarjetas en cuyo interior se encuentra un blíster por 14 comprimidos recubiertos y 30 comprimidos recubiertos: envases conteniendo 3 tarjetas en cuyo interior se encuentra un blíster por 10 comprimidos recubiertos y siendo su envase primario: Blister de cloruro de polivinilo (PVC) laminado con policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aluminio.

ARTICULO 5º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas por el Artículo 1º serán de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 24 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: Almacenar entre 20° C y 25° C, con oscilaciones permitidas entre 15° C y 30° C. Conservar en su envase original.

ARTICULO 6º.- Acéptanse los proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2020-30474596-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474787-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474126-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474444-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474865-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30473951-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474540-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30475028-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30473886-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474710-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30475092-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-30474367-APN-DERM#ANMAT; prospecto obrante en el documento IF-2020-30474217-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30474308-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 7º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 57.817, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 9º.- Inscríbanse la nueva forma farmacéutica y concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 10º- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.09.07 12:32:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.07 12:32:25 -03:00

000176



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 420 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

14 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 420 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

000177



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 28 comprimidos recubiertos.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 420 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

10 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 420 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Cuando tome un comprimido, anote el día de la semana o la fecha en el espacio reservado para ello.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (tarjeta) prod. IMBRUNICA - Ibrutinib
420 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:31:21 -03:00

000181



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 560 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

14 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 560 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Farm. GEORGINA RODRIGUEZ
TE-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 28 comprimidos recubiertos.

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

000183



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 560 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

10 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 560 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No rompa, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Cuando tome un comprimido, anote el día de la semana o la fecha en el espacio reservado para ello.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.

Farm. HUEI PING TSANG
IF-2019-112512705-CA-
APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (tarjeta) prod. IMBRUNICA - Ibrutinib
560 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:31:36 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 280 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

28 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 280 mg de ibrutinib. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F200011 Púrpura (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Igual rótulo se utilizará para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.


Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 280 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

14 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 280 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Farm. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 28 comprimidos recubiertos.


Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT

000173



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 280 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

10 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 280 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Cuando tome un comprimido, anote el día de la semana o la fecha en el espacio reservado para ello.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.

Farm. HUEI PING TSANG
SO. DIRECTORA TECNICA
IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (tarjeta) prod. IMBRUNICA - Ibrutinib
280 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:41 -03:00

000175



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 420 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

28 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 420 mg de ibrutinib. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F200011 Verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Igual rótulo se utilizará para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.


Farm. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (estuche) prod. IMBRUNICA -
Ibrutinib 420 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:51 -03:00

000166



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

14 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 140 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Farm. HUIE PING TSANG
IF-2019-112512765-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



000167

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 28 comprimidos recubiertos.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT

000168



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Tarjeta)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

10 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 140 mg de ibrutinib.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Como tomar IMBRUVICA®

- Tome IMBRUVICA® exactamente como le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Tome los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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.

Abra el envase. Saque el comprimido empujando por la cara de atrás.

Cuando tome un comprimido, anote el día de la semana o la fecha en el espacio reservado para ello.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Utilizado para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
Página 196 de 379 APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (tarjeta) prod. IMBRUNICA - Ibrutinib
140 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:33 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 560 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

28 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 560 mg de ibrutinib. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F32547 amarillo (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Igual rótulo se utilizará para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (estuche) prod. IMBRUNICA-Ibrutinib 560 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:23 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

28 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 140 mg de ibrutinib. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Igual rótulo se utilizará para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.


Farm. HUI PING TSANG
IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (estuche) prod. IMBRUNICA -
Ibrutinib 140 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:30:01 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

(Estuche)

**IMBRUVICA®
IBRUTINIB 280 mg
Comprimidos recubiertos**

Vía oral

28 comprimidos recubiertos*

Venta bajo receta archivada

Industria suiza

Cada comprimido recubierto contiene 280 mg de ibrutinib. Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F200011 Púrpura (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo).

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Lote:

Vencimiento:

*Igual rótulo se utilizará para la presentación por 30 comprimidos recubiertos.


Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo secundario (estuche) prod. IMBRUNICA -
Ibrutinib 280 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:21 -03:00

000184



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

(Foil)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 560 mg

Lote:
Vencimiento:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. IMBRUNICA- Ibrutinib 560 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:29:13 -03:00

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

IMBRUVICA® IBRUTINIB 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg Comprimidos recubiertos

Vía oral

Industria suiza

Venta bajo receta archivada

¿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 delección 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®, comuníquese a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- Ha tenido una cirugía reciente o planea tener una cirugía. Su médico 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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Página 1 de 6

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



- Está embarazada o planea quedar embarazada. IMBRUVICA® puede dañar a su bebé por nacer. Si usted puede quedar embarazada, su médico 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®.
- Está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si va a tomar IMBRUVICA® o amamantar.

Dígale a su médico 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 le indique su médico.
- Tome IMBRUVICA® 1 vez al día.
- Trague los comprimidos de IMBRUVICA® enteros con un vaso de agua. No parta, ni mastique los comprimidos 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 médico 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 utilizada en mermeladas) durante el tratamiento con IMBRUVICA®. Estos productos pueden aumentar la cantidad de IMBRUVICA® en la sangre.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

HA approval date:

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Página 2 de 6



Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



¿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 médico 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 IMBRUVICA®. Estas infecciones pueden ser serias y pueden llevar a la muerte. Dígale a su médico 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 médico 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. Comuníquese a su médico 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 médico puede indicarle un

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

HA approval date:

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Página 3 de 6



Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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 médico debe realizarle análisis de sangre para controlarlo por SLT.

Los efectos secundarios más frecuentes de IMBRUVICA® en adultos con neoplasias malignas 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:

- 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. Dígame a su médico si tiene diarrea que no desaparece.

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

Llame a su médico para 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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Página 4 de 6

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



¿Cómo debo conservar IMBRUVICA®?

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su 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.

¿Cuáles son los ingredientes de IMBRUVICA®?

Principio activo: ibrutinib

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 140 mg contiene: Ibrutinib 140 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 280 mg contiene: Ibrutinib 280 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F200011 Púrpura (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 420 mg contiene: Ibrutinib 420 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 560 mg contiene: Ibrutinib 560 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F32547 amarillo (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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”

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

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 2019

© Janssen Biotech, Inc. 2019

Fecha de última revisión:



Specialist: CPB
TSANG Hwei Ping
Approval date:
CUIL 27188465507

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PIL_USPI Jul-19_V2.0+D_es

Página 6 de 6



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Informacion paciente prod. IMBRUNICA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:05 -03:00

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000192

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 140 mg contiene: Ibrutinib 140 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 280 mg contiene: Ibrutinib 280 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F200011 Púrpura (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 420 mg contiene: Ibrutinib 420 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F210036 verde (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo).

Cada comprimido recubierto de IMBRUVICA® 560 mg contiene: Ibrutinib 560 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, lauril sulfato de sodio, povidona, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry II 85F32547 amarillo (macrogol, alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_140_11251705_V2_01_D_08

Página 1 de 51

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000193

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).

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

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) / linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p.

Macroglobulinemia de Waldenström

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).

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.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPL Jul-19-V2.0+D.05
#ANMAT
Página 2 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817

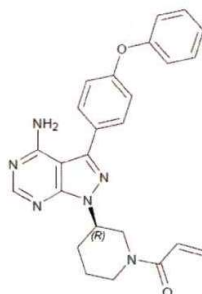


000194

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-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-ona y tiene la siguiente estructura:



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 $\geq 2,5$ mg/kg/día (≥ 175 mg/día para un peso promedio de 70 kg).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_11251705_V2.0.D.06
#ANMAT
Página 3 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000195

Electrofisiología cardíaca

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 IC₅₀ 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.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. KUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPL Jul-19_V2.0+D.es
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000196

(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 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 [CL_{Cr}] > 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 (CL_{Cr} < 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").

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PL_USP1 Jul-18-V2.0+D-05
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 5 de 51

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000197

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.

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.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPL Jul-19-V2.0+D.es
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000198

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).

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, (IC del 95%)	17,5 (15,8; NE)

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU-TAB_PL_USP-11-19-V2.0-D-05
IF 2019-112512705-KPN-DGA#ANMAT
Página 7 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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

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

Linfocitosis

Después de comenzar el tratamiento con IMBRUVICA® ocurrió un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir, $\geq 50\%$ de aumento desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de $5000/\mu\text{l}$) 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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRUVICA_PL_USP_11-19-V2.0+D.05
11-2019-112512705-ANMAT
Página 8 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000201

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 fue de 2 (rango, 1 a 13 tratamientos). Al inicio, el 58 % de los pacientes tenía al menos un tumor \geq 5 cm. El 32% de los pacientes tenía delección 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

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU-TAB-PL-USP-11-18-V2-04-D-05
#ANMAT
Página 9 de 51

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



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

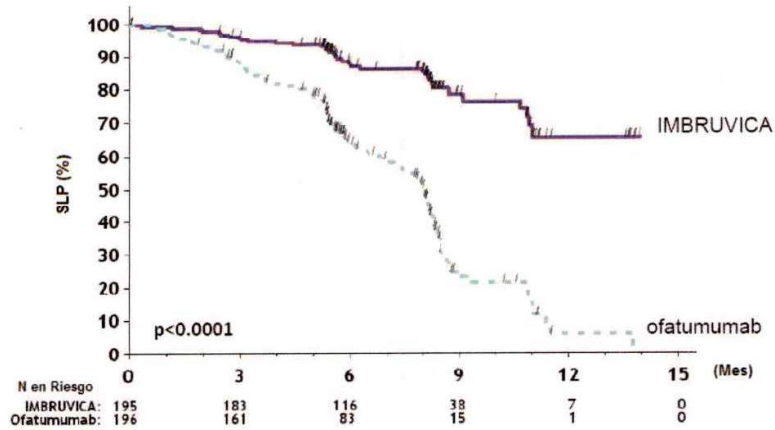
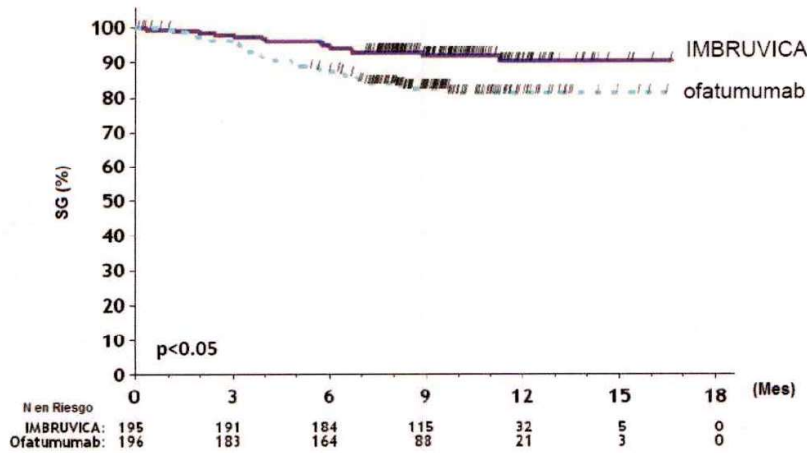


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (Población con Intención de Tratar) en Pacientes con LLC / LLP en RESONATE



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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USBLJul-18-V2.0+D-95
 H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
 Página 10 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000202

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

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

RESONATE incluyó 127 pacientes con LLC / LLP con delección 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 delección 17p.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC / LLP con delección 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 delección 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 delección 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 vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o para recibir clorambucilo

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG
QC: BDM
Farm. HUEI PING TSAN
CO-DIRECTORA TECNICA,
APODERADA
AR_IBRU_TAB_PL_USP_11-19-V2.0-D.es
P-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 11 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000203

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 delección 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.

^b CR=cociente de riesgo; NE = no evaluada

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

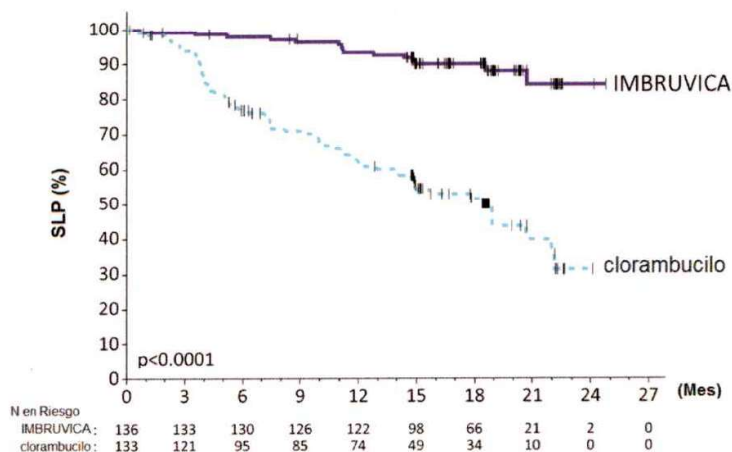
AR_IBRU_TAB_PL_USPL Jul-19-V2.0+D-05
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 12 de 51

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



000204

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 Linfocitos 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/m², en infusión IV durante 30 minutos en el Ciclo 1, Días 2 y 3 y en los Ciclos 2-6, Días 1 y 2 hasta 6 ciclos, y todos los pacientes tenían una CLcr basal ≥ 40 ml/min. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m² en el primer ciclo, Día 1, y 500 mg/m² los Ciclos 2 a 6, Día 1.

La edad mediana fue de 64 años (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 previos fue 2 (rango, 1 a 11 tratamientos).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Fam. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

AR_IBRU... TAB... USPI... V2.0...
 IP 2019-11-25 17:05:40 APN-DGA#ANMAT
 Página 13 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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

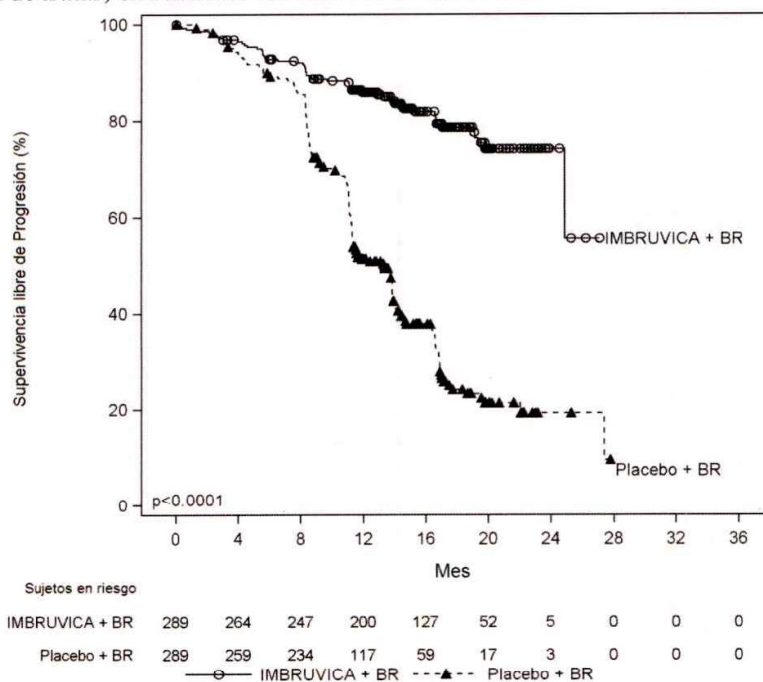
Tabla 5: Resultados de Eficacia en Pacientes con LLC/LLP en HELIOS

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:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR: IBRU, TAB, PL, USBL, Jul-18, V2.0+D-95
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 14 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000206

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 delección 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).

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 (delección del 17p/mutación del TP53 [18%], delección 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 LLC fueron: linfadenopatía (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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPL-11-18-V2.0-D-95
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 15 de 51

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



000207

RP ^d (%)	69,0	65,5
---------------------	------	------

^a Evaluado por CRI

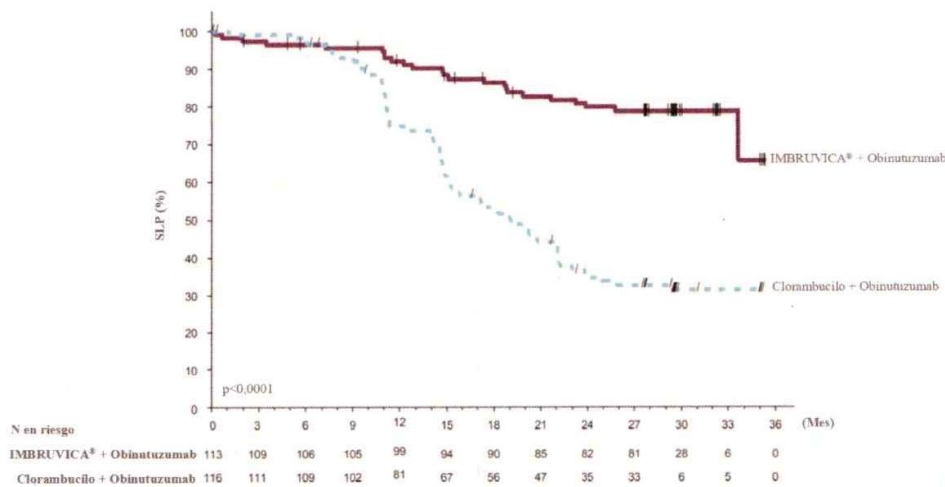
^b Valor de P de la prueba log-rank no estratificada

^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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-RING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPI Jul-19_V2.0+D.es
 H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
 Página 16 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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 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 por ciento 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USBI Jul-18-V2.0+D-es
IP-2019-112312705-APN-DC#ANMAT
Página 17 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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 toxicidad inaceptable. Rituximab fue administrado semanalmente a una dosis de 375 mg/m² 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		
CI 95%	72% (0,62; 0,82)	32% (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)

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

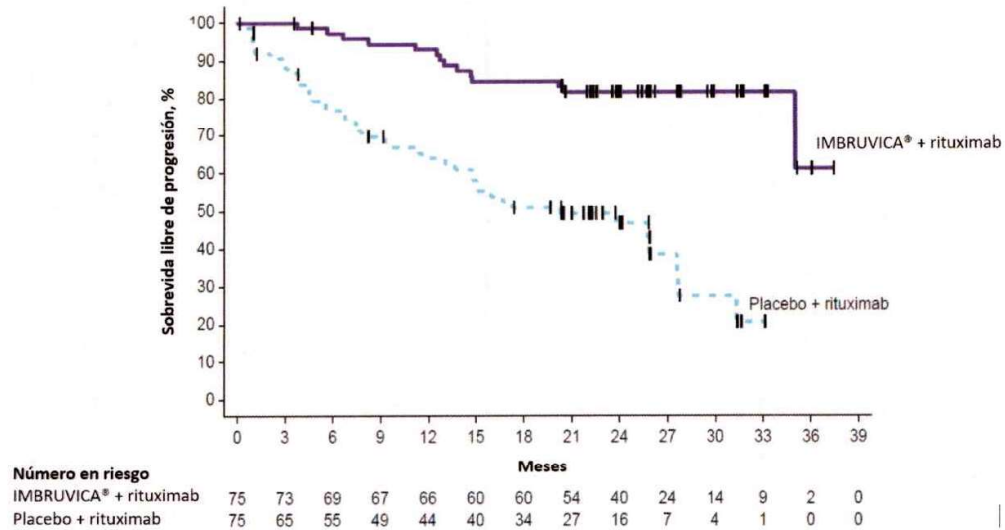
AR_IBRU_TAB_PL_USBLJul18-V2.0+D-06
H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 18 de 51

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



^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



Un análisis exploratorio demostró una mejoría sostenida de hemoglobina (definido como un aumento $\geq 2\text{g/dl}$ 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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PL_USR1 Jul-18-V2.0+D-es
 IP-2019-112512705-A1N-DGA#ANMAT
 Página 19 de 51

Farm. HUJEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000211

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.

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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU_TAB_PL_USBJUL18_V2.0+D.06
2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 20 de 51

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000212

resultados de eficacia se muestran en la Tabla 10.

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 anomalías 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 parta, rompa, o mastique los comprimidos.

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 por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Specialist: CPB

HA approval date:


Farm HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPLJul-18-V2.0+D-es
H=2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 21 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000213

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

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 administrados oralmente 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 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”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USB/Jul-18-V2.0-D-06
H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 22 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000214

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").
	• 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- Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
	• 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- Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
	• 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- Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
	• 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- Modificaciones de las dosis por reacciones adversas").
	• Posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día	140 mg una vez al día

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USBJUL18_V2.0.D.06
H-2019-112512705-APN-DRGA#ANMAT
Página 23 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000215

	<ul style="list-style-type: none">• Posaconazol inyectable IV 300 mg una vez al día• Posaconazol comprimidos de liberación prolongada 300 mg una vez al día	Interrumpir la dosis según recomendación (ver “Posología y modo de administración-Modificaciones de las dosis por reacciones adversas”).
	<ul style="list-style-type: none">• 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 preestablecido al día siguiente. No se deben tomar dosis 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®. Hemorragia mayor (≥ Grado 3, graves o cualquier evento del sistema nervioso central; por

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR: IBRU-TAB-PL-USB-11-18-V2-0-D-05
#ANMAT
Página 24 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000216

ejemplo, hemorragia intracraneal [incluido hematoma subdural], sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención) ha ocurrido en 4% de los pacientes, con fatalidades ocurriendo en 0,4% de 2838 pacientes expuestos a IMBRUVICA® en 27 ensayos clínicos. Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, incluyendo hematomas y petequias, ocurrieron en 39% de los pacientes tratados con IMBRUVICA®.

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

El uso de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios concomitantemente con IMBRUVICA® aumenta el riesgo de una hemorragia mayor. En los ensayos clínicos de IMBRUVICA®, 3,1% de los pacientes que tomaban IMBRUVICA® sin terapia antiplaquetaria o anticoagulante experimentaron hemorragia mayor. La adición de una terapia antiplaquetaria con o sin terapia anticoagulante aumentó el porcentaje a 4,4%, y la adición de la terapia anticoagulante con o sin terapia antiplaquetaria aumentó este porcentaje a 6,1%. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulante o antiplaquetario cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear signos y síntomas de sangrado.

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 cardíacas graves y fatales. Taquiarritmias ventriculares de Grado 3 o mayor ocurrieron en el 0,2% de los pacientes, y fibrilación auricular y

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USBLJul-18-V2.0+D-06
H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 25 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000217

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 cardíacas. Ver “Otras reacciones adversas importantes”.

Monitorear periódicamente a los pacientes clínicamente para detectar arritmias cardíacas. Los pacientes que desarrollen síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, dolor en el pecho) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. La arritmia cardíaca 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 embrifetal

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 embrifetal, 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”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEI PING TANG
GO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

ANBRU TAB PL USBJul-18-V2.0+D.es
H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 26 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000218

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”). 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”).

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”).

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.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USB/Jul-18-V2.0+D-06
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 27 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000219

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 (esternibras fusionadas) y la dosis de 45 mg/kg/día de ibrutinib se asoció con un aumento de resorciones y de pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 15 mg/kg /día en conejos es de aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC), en pacientes con LCM y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC / LLP o MW, que reciben la dosis de 560 mg diarios y 420 mg diarios respectivamente.

Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USB1 Jul-18-V2.0+D-es
H-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 28 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000220

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 (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®.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPL Jul-19_V2.0+D.es
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 29 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000221

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 cardíacas (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 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 5\%$) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRUVICA_PL_USD51118-V2.0-Dos
#ANMAT
Página 30 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000222

En la Tabla 11 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa $\geq 10\%$ en el estudio de LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de IMBRUVICA® como agente único.

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

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 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
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)

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_LIBRU_TAB_PL_USBJUL18_V2.0+D.06
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 31 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000223

	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/ μ l 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.

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) \leq 30 ml/min, ASAT o ALAT \geq 2,5 x LSN (Límite Superior Normal), o bilirrubina total \geq 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

Fam. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPJUL18_V2.0.D.06
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 32 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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

Del cuatro al diez por ciento 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 $\geq 10\%$ con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el ensayo de LLC/LLP (N=51) que empleó 420 mg diarios de IMBRUVICA® como agente único en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

Tabla 13: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ 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(%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	59	4
	Constipación	22	2
	Náuseas	20	2
	Estomatitis	20	0
	Vómitos	18	2
	Dolor abdominal	14	0
	Dispepsia	12	0
	Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	47
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
	Tos	22	0

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPI Jul-19_V2.0+D_es
IP-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 33 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000225

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor(%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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)	
	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 (%)

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_IBRU-1P-2019-1125-10-V2.0-DC#ANMAT

Página 34 de 51

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 253 de 379

Producto: IMBRUVICA®
 Nro de registro: 57.817



000226

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				
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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG
 QC: BDM
 Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 AB-IBRU-TAB-PL-USP-11-10-V2.0-1-06
 IP-2019-112342705A-PN-196
 Página 35 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000227

† 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

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_LIBRU_TAB_PL_USPJUL18_V2.0+D.96
IP-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 36 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000228

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
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 descritas 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

Farm. HUEK PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USP/Jul 18_V2.0_P.DWG
11/2019-112512705A-PN-DGA#ANMAT
Página 37 de 51

000229

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



	(%)	(%)	(%)	(%)
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				
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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEK PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPI Jul-19 v2.04D-06
IP-2019-112342705-APP-196A#ANMAT
Página 38 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000230

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				
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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPI Jul 18 V2.0 + D. 66
IP-2019-112312705-APN-DGA#ANMAT
Página 39 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000231

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

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 ($\geq 20\%$) 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 anomalías 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 $\geq 10\%$ de los pacientes con MW en el Estudio 1118 y en el brazo monoterapia INNOVATE (N=94)

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_Pb_USPJ18_V2.0_P.DOC
#ANMAT

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Página 40 de 51

000232

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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
	Hipertensión*	14	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	18	2
	Pirexia	12	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético*	21	0
	Espasmos musculares	19	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	19	0
	Infección de la piel*	18	3
	Sinusitis*	16	0
	Neumonía*	13	5
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	14	0
	Mareos	13	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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPJUL18_V2.0+D.doc
IP-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 41 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000233

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 (%)
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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PLUSP11105V10P106#ANMAT
Página 42 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



00023

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 descendente de frecuencia.

* Incluye múltiples términos ADR

† Incluye un evento con desenlace fatal

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 anomalías de laboratorio descritas en las Tablas 23 y 24, reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de duración de 11,6 meses en el Estudio 1121.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USPJUL18_V2.0+D-66
IP-2019-112312705-APN-DGA#ANMAT
Página 43 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000235

Tabla 23: Reacciones adversas no hematológicas en $\geq 10\%$ 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
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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USP Jul 18, V2.0 +D. sec
IP-2019-112342705-APP-19GA#ANMAT
Página 44 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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 corticosteroides y terapia adicional requerida.

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en el ensayo de EICHc ($\geq 20\%$) 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 $\geq 10\%$ de pacientes con EICHc (N=42)

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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

HA approval date:

QC: BDM

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPJUL18_V2.0_P.doc
IP-2019-112312705-APN-DGA#ANMAT
Página 45 de 51

000237

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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

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

Otras reacciones adversas importantes

Arritmias cardíacas

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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

Farm. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

AR_IBRU_TAB_PL_USPL11-18-V2.0-D.es
H-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 46 de 51

000238

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



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 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAR_PL_USPJUL18_V2.0+D.ese
IF-2019-112512705-APP-DGA#ANMAT
Página 47 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000239

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), onicoclasia, 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 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_LIBRU_TAB_PL_USRI-Jul-19-V2.0+D-es
F-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT
Página 48 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000240

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 cardíacas

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

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 dosis orales (comprimidos) 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”).

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_PL_USP/11-18-V2.0-DCS
11-2019-112512785A-PL-USA#ANMAT
Página 49 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000241

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 dosis 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

Los comprimidos recubiertos se encuentran disponibles en blister de cloruro de polivinilo (PVC) laminado con policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aluminio. Cada envase contiene:

- 28 comprimidos recubiertos: 2 tarjetas en cuyo interior se encuentra un blíster x 14 comprimidos recubiertos
- 30 comprimidos recubiertos: 3 tarjetas en cuyo interior se encuentra un blíster x 10 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 20°C y 25°C, con oscilaciones permitidas entre 15°C y 30°C. Conservar en su 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”

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TONG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
Revision: MPG
CQC:BDM
AR_IBRU_TAB_PL_USBJUL18_V2.0.D.es
IP-2019-112512785-APP-DGA#ANMAT
Página 50 de 51

Producto: IMBRUVICA®
Nro de registro: 57.817



000242

Elaboración y acondicionamiento primario en: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.
Acondicionamiento secundario en: Janssen Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo S. Michele, Latina, Italia.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.817

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

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 2019

© Janssen Biotech, Inc. 2019

Fecha de última revisión:


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_IBRU_TAB_Pb_USP1 Jul 10, V2.0, P. 96
IF 2019-1123705A-PN-196#ANMAT

Página 51 de 51



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Prospecto prod. IMBRUNICA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:39 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

(Foil)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 140 mg

Lote:
Vencimiento:


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. IMBRUNICA - Ibrutinib 140 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:28:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:27:22 -03:00

000174



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

(Foil)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 280 mg

Lote:
Vencimiento:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal line.

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2019-112512705-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. IMBRUNICA - Ibrutinib 280 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:26:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:26:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

(Foil)

IMBRUVICA®
IBRUTINIB 420 mg

Lote:
Vencimiento:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-109603790- -APN-DGA#ANMAT Rotulo primario prod. IMBRUNICA - Ibrutinib 420 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:26:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 10:26:37 -03:00