



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-95995917-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-95995917-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada IBRUX / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / IBRUTINIB 140 mg; aprobada por Certificado N° 59.737.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBRUX / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / IBRUTINIB 140 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-105504514-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-105504650-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.737, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-95995917-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.09.18 14:23:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.18 14:23:33 -03:00



PROYECTO DEL PROSPECTO PROFESIONAL

Industria Argentina

IBRUX

IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg,

Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de Magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, Gelatina c.s.p. 97 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE27

INDICACIONES

IBRUX en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

IBRUX en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.

IBRUX en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

IBRUX en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. IBRUX en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de BTK. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de BTK. BTK es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas. La función de BTK en la señalización a través de los receptores de superficie de células B provoca la activación de las vías necesarias para el tráfico de células B, la quimiotaxis, y la adhesión. Los estudios preclínicos demuestran que Ibrutinib inhibe la proliferación y la supervivencia in vivo de células B malignas, así como la migración celular y la adhesión al sustrato in vitro.

Farmacodinamia

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del Tmax de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1 –3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de Ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición a Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media \pm desviación estándar) 953 ± 705 ng h/mL. La administración de Ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (AUClast) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con Ibrutinib solo,

los ratios de media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para AUC₀₋₂₄, AUC_{last} y C_{max}, respectivamente.

Distribución

La unión reversible de Ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% no dependiente de la concentración en el intervalo de 50 a 1.000 ng/mL. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (V_{dd,ss/F}) fue de aproximadamente 10.000 l.

Metabolismo

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

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

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) es de aproximadamente 1.000 l/h. La semivida de Ibrutinib es de 4 a 13 horas. Después de la administración de una dosis única oral de Ibrutinib radiomarcado con [¹⁴C] a personas sanas, aproximadamente el 90% de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80%) en las heces y <10% en la orina. El Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radiomarcado excretado en las heces y nada fue excretado en la orina.

oblacones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Ibrutinib en pacientes menores de 18 años.

Sexo

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

Raza

Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de ibrutinib.

Peso corporal

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

Insuficiencia renal

La eliminación renal de Ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es <10% de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un ensayo en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno.

El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7; 8,2 y 9,8 veces en la exposición a Ibrutinib (AUC_{last}) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de Ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0%, un 3,8% y un 4,8% en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3% en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de ibrutinib (AUC_{libre, last}) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente (ver sección Posología).

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Estudios *in vitro* indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodilóico y otros metabolitos son sustrato de la Pgp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro* (ver sección Interacciones medicamentosas).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó que Ibrutinib inducía efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfóide en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta la exposición media (AUC) a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de las células acinares pancreáticas (considerado un efecto adverso) con dosis

≥100 mg/kg en ratas macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (21,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró ≥100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfoides y óseos remitieron después de unos períodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación.

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Ibrutinib no mostró carcinogenicidad en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2) a dosis orales de hasta 2.000 mg/kg/día, con un margen de exposición de aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces superior al AUC de Ibrutinib en seres humanos, con una dosis de 560 mg al día. Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones.

Toxicidad para la reproducción

En ratas gestantes, ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis ≥40 mg/kg/día, ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos fetales (cociente de AUC ≥5,6 en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). En consecuencia, el NOAEL fetal fue de 10mg/kg/día (aproximadamente 1,3 veces el AUC de ibrutinib a una dosis diaria de 560 mg).

En conejos gestantes, Ibrutinib a dosis de 15 mg/kg/día o mayor se asoció a malformaciones esqueléticas (esternón fusionado) e Ibrutinib a dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios).

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis ensayada, 100 mg/kg/día (DHE 16 mg/kg/día).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

LCM

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día.

LLC y MW

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC y MW, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

Cuando se administre IBRUX en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IBRUX antes de la terapia anti-CD20 si ambos se administran el mismo día.

Ajustes de la dosis

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a Ibrutinib (ver las secciones Advertencias e Interacciones).

La dosis de Ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día (dos cápsulas) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de Ibrutinib se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

- El tratamiento con IBRUX se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con IBRUX a la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.

Tabla de recomendación de dosis para acontecimientos no cardíacos:

Acontecimientos	Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	Primero*	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
	Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Neutropenia con infección o fiebre de grado 3 o 4	Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
	Cuarto	suspender el tratamiento con IBRUX	suspender el tratamiento con IBRUX

* Al reanudar el tratamiento, reiniciar con la misma dosis o una dosis más baja en función de la evaluación beneficio-riesgo. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria a 140 mg.

- El tratamiento con Ibrutinib se debe interrumpir en caso de que aparezca o empeore una insuficiencia cardíaca de grado 2 o arritmias cardíacas de grado 3.

Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con IBRUX a la dosis recomendada por la siguiente tabla.

Acontecimientos	Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Insuficiencia cardíaca de grado 2	Primero	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
	Segundo	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
	Tercero	Suspender el tratamiento con IBRUX	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primero	reanudar con 420 mg/día [†]	reanudar con 280 mg/día [†]
	Segundo	Suspender el tratamiento con IBRUX	
Insuficiencia cardíaca de grado 3 o 4	Primero	Suspender el tratamiento con IBRUX	
Arritmias cardíacas de grado 4			

[†] Evaluar el balance beneficio riesgo antes de reanudar el tratamiento

Dosis omitidas

Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar cápsulas de más para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a Ibrutinib

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula).

Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a IBRUX y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar IBRUX a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

En los estudios clínicos de Ibrutinib se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiovascular grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ibrutinib en niños ni adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

IBRUX se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir, romper ni masticar. IBRUX no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

CONTRAINDICACIONES

Ibrutinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ej. reacciones anafilácticas o anafilactoides) a Ibrutinib o a los excipientes contenidos en la formulación. En los pacientes tratados con IBRUX está contraindicado el uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acontecimientos hemorrágicos

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

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K conjuntamente con IBRUX.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con IBRUX aumenta el riesgo de hemorragias graves. Se ha observado un mayor riesgo de hemorragias graves con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con IBRUX. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias.

Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E.

El tratamiento con IBRUX se debe suspender al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

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

Leucostasis

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

Arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca y muerte súbita

Han ocurrido arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca con Ibrutinib.

En ensayos clínicos ocurrieron muertes debido a causas cardíacas en el 1% de 4.896 pacientes que recibieron Ibrutinib, incluyendo pacientes a quienes se les administró como régimen de monoterapia no aprobada o en combinación. Estas reacciones adversas ocurrieron en personas con o sin comorbilidades de hipertensión o cardíacas preexistentes. Los pacientes con comorbilidades cardíacas pueden encontrarse en mayor riesgo para estos eventos.

En los ensayos clínicos se reportaron taquiarritmias ventriculares grado 3 o mayores en el 0,2%, fibrilación auricular y aleteo (flutter) auricular grado 3 o mayores en el 3,7% de 4.896 pacientes que recibieron Ibrutinib, incluyendo a quienes se les administró como régimen de monoterapia no aprobada o en combinación.

Estos eventos ocurrieron particularmente en pacientes con factores de riesgo cardíacos incluyendo hipertensión y diabetes mellitus, antecedente de arritmias cardíacas y en pacientes con infecciones agudas.

Evaluar los antecedentes cardíacos y funcionalidad de manera basal y monitorear en los pacientes la aparición de arritmias cardíacas y funcionamiento cardíaco. Obtener una evaluación posterior (ej.: ECG, ecocardiograma) como se encuentre indicado en los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (ej.: palpitaciones, sensación de desmayo, síncope, dolor torácico), aparición de disnea u otros problemas cardiovasculares. Manejar las arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca apropiadamente, siguiendo las guías de modificación de dosis, considerando los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Ibrutinib.

Hipertensión

La hipertensión ocurrió en el 19% de 1.476 pacientes que recibieron Ibrutinib en los ensayos clínicos. Apareció hipertensión de grado 3 o mayor en el 8% de pacientes. Basándose en los datos de 1.124 de estos pacientes, la mediana de aparición fue de 5,9 meses (con un rango entre 0,03 a 24 meses).

Monitorear la presión arterial en los pacientes tratados con Ibrutinib, iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva a través del tratamiento con Ibrutinib según sea apropiado y seguir las guías de modificación de dosis para la hipertensión de grado 3 o mayor.

Rotura del bazo

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

Infecciones

En pacientes tratados con Ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado. Se debe considerar profilaxis de acuerdo a los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

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

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos de hepatotoxicidad, reactivación de hepatitis B y casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con Ibrutinib. Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos mortales en pacientes tratados con Ibrutinib. Se deben establecer la función hepática y el estadio del virus de la hepatitis antes de iniciar el tratamiento con IBRUX. Los pacientes deben ser vigilados periódicamente para valorar cambios en la función hepática durante el tratamiento. Según esté clínicamente indicado, se deben realizar test de carga viral y de serología para infección de hepatitis de acuerdo a los protocolos médicos locales. En pacientes diagnosticados con acontecimientos hepáticos, considerar consultar a un especialista en enfermedades hepáticas para el manejo.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

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

Hepatitis E

Se han presentado casos de hepatitis E, que puede ser crónica en pacientes tratados con Ibrutinib

Citopenias

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Accidentes cerebrovasculares

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Cáncer de piel distinto del melanoma

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

Reactivación viral

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B en pacientes en tratamiento con Ibrutinib. El estadio del virus de la Hepatitis B (VHB) se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con IBRUX. Para pacientes que den positivo en el test de infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis B. Si los pacientes tienen serología positiva para Hepatitis B, se debe consultar a un especialista en enfermedades hepáticas antes de empezar el tratamiento, y el paciente debe ser monitorizado y tratado siguiendo protocolos médicos locales para prevenir la reactivación de la Hepatitis B.

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

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

Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con IBRUTINIB puede aumentar la exposición a ibrutinib y en consecuencia, aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a

IBRUTINIB y en consecuencia, producir un riesgo de falta de eficacia. Por tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de IBRUTINIB con inhibidores potentes del CYP3A4 y con inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a IBRUTINIB (ver las secciones Posología e Interacciones con otros medicamentos). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con IBRUTINIB.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con IBRUX.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P4503A4 de enzimas. (CYP3A4)

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

Inhibidores potentes del CYP3A4

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

(durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario

Inhibidores moderados del CYP3A4

En pacientes con neoplasias de células B que toman Ibrutinib con comida la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumenta la C_{max} 3,4 veces y el AUC 3,0 veces.

Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona), se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario

Inhibidores leves del CYP3A4

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

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

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

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

potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia. Se pueden usar inductores leves concomitantemente con IBRUX, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

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

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por Ibrutinib

Ibrutinib es un inhibidor *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP).

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con IBRUX.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día) No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib en tres estudios clínicos fase 2 y siete estudios aleatorizados fase 3 y durante la experiencia poscomercialización. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de Ibrutinib una vez al día y los pacientes tratados para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg de Ibrutinib una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo. La mediana de duración del tratamiento de Ibrutinib en el conjunto de datos agrupados fue 17,4

meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 18,2 meses (hasta 52 meses); en LCM fue 11,7 meses (hasta 28 meses); en MW fue 21,6 meses (hasta 37 meses). A continuación se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de célula B [†]

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e ínfestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*#	14	8
		Infección de las vías respiratorias altas	20	1
		Infección cutánea*	15	3
	Frecuentes	Septicemia*#	4	3
		Infección de las vías urinarias	9	2
		Sinusitis*	10	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas*	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis*, #	1	<1
		Infecciones por Aspergillus*	<1	<1
Reactivación de la Hepatitis B@#		<1	<1	
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
		Carcinoma de células basales	4	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	38	29
		Trombocitopenia*	32	9
		Linfocitosis*	19	14
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	5	4
	Raras	Síndrome de Leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*.#,a	2	<1

inmunológico				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuente	Síndrome de lisis tumoral ^a	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica ^{*,a}	8	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebro vascular ^{a,#}	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio ^a	<1	<1
Raras	Ictus isquémico ^{a,#}	<1	<1	
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmias cardíacas,	2	1
		insuficiencia cardíaca, muerte súbita	7	4
		Fibrilación auricular	1	<1
		Taquiarritmia ventricular ^{*b}		
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia ^{*#}		
		Hematomas [*]		
		Hipertensión		
Frecuentes	Epistaxis	8	<1	
	Petequias	6	0	
Poco frecuentes	Hematoma subdural [#]	1	<1	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	42	3
		Vómitos	14	1
		Estomatitis [*]	14	1
		Náuseas	28	1
		Estreñimiento	16	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática ^{*,a#}	<1	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema [*]	35	3
	Frecuentes	Urticaria ^a	1	<1
		Eritema ^a	2	0
		Onicoclasia ^a	3	0
	Poco frecuentes	Angiodema ^a	<1	<1
Paniculitis ^{*a}		<1	<1	
	Dermatosis neutrofílicas ^{*,a}	<1	<1	
Rara	Síndrome de Stevens-Johnson ^a	<1	<1	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	20	2
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculoesquelético [*]	37	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	1
		Edema periférico	18	1

Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	11	<1
---------------	----------------	---------------------------------	----	----

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

@ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.

a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

El 6% de los 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, exantema y artralgia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El 52% de los 1.552 pacientes tratados con Ibrutinib eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 12% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (el 12% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1.284 pacientes (LLC/LLP no tratados n= 162, LLC/LLP recaída/refractaria n=646, LCM recaída/refractario n=370 y MW n=106) tratados con Ibrutinib. La mediana de la duración del tratamiento para la LLC/LLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70% y el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31% y el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78% y 46% de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a Ibrutinib se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de

seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5);

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de IBRUX a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE: 03327-452629-Internos 104-109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. En el estudio de fase I en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1.400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1.680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para IBRUX.

Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada se deben vigilar estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

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

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones”

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

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

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.737

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629-Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión: .../.../...



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95995917 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.07 19:56:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.07 19:56:46 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

IBRUX

IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

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

Contenido del prospecto

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

Qué es IBRUX y para qué se utiliza

IBRUX es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo Ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasas.

Se utiliza en adultos para el tratamiento de los siguientes cánceres de la sangre:

- Linfoma de células del manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Leucemia linfática crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos. IBRUX se usa en pacientes con LLC que no han sido previamente tratados o cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos. Se usa cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento o en los pacientes para los que la quimioterapia administrada junto con un anticuerpo no sea un tratamiento apropiado.

Cómo actúa IBRUTINIB

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRUX

No tome IBRUX

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar IBRUX:

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado (ver sección **“Uso de IBRUX con otros medicamentos”**)
- si ha tenido latidos irregulares del corazón, tiene antecedentes de latidos irregulares del corazón o insuficiencia cardíaca grave, o si usted siente algo de lo siguiente: dificultad para respirar,

debilidad, mareo, aturdimiento, desvanecimiento o sensación cercana al desvanecimiento, dolor en el pecho o piernas hinchadas

- si tiene problemas hepáticos o renales
- si tiene la tensión arterial alta
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si ésta ha podido afectar a la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o el intestino
- si va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar IBRUX durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención
- si usted ha tenido una infección por Hepatitis B o podría tenerla ahora. Esto es porque IBRUX puede volver a activar la Hepatitis B, que puede ser mortal. Los pacientes serán cuidadosamente explorados por su médico para detectar signos de esta infección antes de empezar el tratamiento.

Si algunas de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Cuando esté tomando IBRUX, informe a su médico, de forma inmediata, si nota o alguien nota en usted: pérdida de memoria, confusión, dificultad al caminar o pérdida de visión – éstos pueden ser debidos a una infección cerebral muy rara pero grave que puede ser mortal (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva o LMP).

Informe a su médico inmediatamente si nota o alguien observa en usted: entumecimiento o debilidad repentinos de las extremidades (especialmente en un lado del cuerpo), confusión repentina, problemas para hablar o entender a los demás cuando le hablan, pérdida de la visión, dificultad para caminar,

pérdida del equilibrio o falta de coordinación, dolor de cabeza intenso y repentino sin causa conocida.

Estos pueden ser los signos y síntomas de un accidente cerebrovascular.

Hable con su médico inmediatamente si aparece dolor en la parte superior izquierda de la tripa (el abdomen), dolor por debajo de las costillas del lado izquierdo o en la punta del hombro izquierdo (pueden ser síntomas de rotura del bazo) después de interrumpir el tratamiento con IBRUX.

Efectos sobre el corazón

El tratamiento con Ibrutinib puede afectar al corazón, especialmente si ya padece enfermedades cardíacas como problemas del ritmo, insuficiencia cardíaca, presión arterial alta, padece diabetes o tiene una edad avanzada. Los efectos pueden ser graves y podrían causar la muerte, incluso a veces la muerte súbita. Se comprobará la función de su corazón antes y durante el tratamiento con IBRUX.

Hable con su médico inmediatamente si nota dificultad para respirar, dificultad para respirar cuando está tumbado boca abajo, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad o cansancio (pueden ser signos de insuficiencia cardíaca) durante el tratamiento con IBRUX.

Puede sufrir infecciones víricas, bacterianas o fúngicas durante el tratamiento con IBRUX.

Póngase en contacto con su médico si presenta fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, dolor corporal, síntomas de enfriamiento o acatarramiento, sensación de cansancio o de disnea o amarillez de la piel o de los ojos (ictericia). Estos pueden ser signos de una infección.

Linfocitosis hemofagocítica

Ha habido notificaciones raras de activación excesiva de los glóbulos blancos asociados con inflamación (linfocitosis hemofagocítica), que puede ser mortal si no se diagnostica y trata precozmente. Si presenta varios síntomas como fiebre, hinchazón de las glándulas, hematomas o erupción cutánea, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

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

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

Acontecimientos relacionados con el hígado: Su médico realizará algunos análisis de sangre para comprobar si su hígado funciona adecuadamente o que usted no tenga una infección del hígado, conocida como hepatitis vírica, o si se ha reactivado la hepatitis B otra vez, lo que puede ser mortal.

Niños y adolescentes

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

Uso de IBRUX con otros medicamentos

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

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

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

Si algunas de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, antes de tomar IBRUX.

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

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

- medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: amiodarona o dronedarona
 - medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia, o medicamentos para tratar un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína
- Si está tomando digoxina, un medicamento utilizado para los problemas del corazón, o metotrexato, un medicamento utilizado para tratar otros cánceres y para reducir la actividad del sistema inmunológico (p.ej., para artritis reumatoide o psoriasis), lo debe tomar al menos 6 horas antes o después de IBRUX.

Uso de IBRUX con alimentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, antes de utilizar este medicamento.

No se debe utilizar IBRUX durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de IBRUX en mujeres embarazadas.

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

- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada.

No dé el pecho a su hijo mientras esté tomando este medicamento

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar IBRUX

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto debe tomar

Linfoma de células del manto (LCM)

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

Leucemia linfática crónica (LLC)/ macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada de IBRUX es de tres cápsulas (420 mg) una vez al día. Es posible que el médico tenga que ajustar su dosis.

Cómo tomar IBRUX

- Tome las cápsulas por vía oral (por la boca) con un vaso de agua.
- Tome las cápsulas a la misma hora todos los días.
- Trague las cápsulas enteras. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.

Si toma más IBRUX del que debe

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

Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

“Ante la posibilidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar IBRUX

Si se olvida una dosis, puede tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene dudas, hable con su médico sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con IBRUX

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

4. Posibles efectos adversos

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

Pueden aparecer los siguientes efectos adversos con este medicamento:

Deje de tomar IBRUX y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos:

erupción cutánea con bultos y picor, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias u hongos).

Pueden incluir infecciones de la nariz, los senos nasales o la garganta (infecciones de las vías respiratorias altas), o de los pulmones, o de la piel.

- hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas.

llagas en la boca

- sensación de mareo

- dolor de cabeza

- estreñimiento

- sentirse o estar mareado (náuseas o vómitos)

- diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento

- erupción cutánea

- dolor en brazos o piernas

- dolor en la espalda o en las articulaciones

- calambres musculares, dolor muscular o espasmos musculares

- número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbulos blancos: se refleja en los análisis de sangre

- aumento en el número o la proporción de glóbulos blancos observado en análisis de sangre

- nivel alto de “ácido úrico” en la sangre (observado en análisis de sangre), que puede causar gota

- manos, tobillos o pies hinchados

- tensión arterial alta

- aumento de los niveles de creatinina en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia)
- infecciones de las vías urinarias
- sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel
- sangre en el estómago, el intestino, las heces o en la orina, mayor sangrado en la menstruación o sangrado de una herida que no puede pararse
- insuficiencia cardíaca
- arritmias cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular, mareo, dificultad para respirar, malestar en el pecho, (síntomas de trastornos de la frecuencia cardíaca), muerte súbita.
- descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- cáncer de piel distinto del melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espinocelular
- visión borrosa
- enrojecimiento de la piel
- inflamación de vías respiratorias (pulmonar) que puede conducir a un daño permanente
- rotura de las uñas
- debilidad, entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies o en otras partes del cuerpo (neuropatía periférica).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- insuficiencia hepática, incluyendo acontecimientos con resultado mortal
- infecciones fúngicas graves
- confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el cerebro
- niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre, producidas por una destrucción rápida de las células del cáncer durante el tratamiento y en algunas ocasiones incluso sin tratamiento (síndrome de lisis tumoral)
- reacción alérgica, algunas veces grave, que puede incluir hinchazón de la cara, labio, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picor (urticaria)
- inflamación del tejido adiposo debajo de la piel
- episodio transitorio de disminución de la función cerebral o nerviosa causado por pérdida del flujo sanguíneo, ictus

- ulceración dolorosa de la piel (pioderma gangrenosa) o placas dolorosas rojas y elevadas en la piel, fiebre y aumento de los glóbulos blancos (pueden ser signos de dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet).

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren.
- erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (Síndrome de Stevens-Johnson).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA TE (03327) 452629, Internos 104 -109

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

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 al 0800-333-1234.

5. Como conservar IBRUX

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

No consumir luego de su fecha de vencimiento indicada en el envase y esta corresponde al último día del mes indicado.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición:

Cada cápsula dura contiene:

Ibrutinib 140 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 102 162,2 mg, Croscarmelosa sódica 14 mg, Laurilsulfato de sodio 7 mg, Estearato de Magnesio 3,5 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,3 mg

Cápsula: Dióxido de titanio 0,831 mg, Gelatina c.s.p. 97 mg

Presentaciones:

Envases con 90 y 120 cápsulas duras.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°59.737

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín, Pdo. de Escobar - Provincia de Buenos Aires

TE (03327) 452629, Internos 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95995917 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.07 19:56:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.07 19:56:56 -03:00