



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número: DI-2024-5972-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 5 de Julio de 2024

Referencia: 1-0047-2000-000365-23-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000365-23-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.
Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 04/06/2024 16:41:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 04/06/2024 16:41:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2024 10:49:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/03/2024 10:49:02.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO KEMEX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 04/06/2024 16:41:53 aprobado.

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000365-23-8

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.05 19:07:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio
Administradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Proyecto de Rótulo Secundario - Estuche

IBRUTINIB KEMEX
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas Duras
Vía de administración: oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Cada Capsula dura de IBRUTINIB KEMEX contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	14,0 mg
Celulosa microcristalina pH102	149,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,4 mg
Croscarmelosa Sódica	23,0 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg

Composición de la cápsula de gelatina: Colorante FD&C Azul N°1 0,2776 mg; Colorante FD&C Amarillo N°5 (CI 19140) 0,1735 mg; Dióxido de Titanio 1,9800 mg, Gelatina 97,5689 mg.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología: Ver prospecto adjunto

Contenido: 90 o 120 cápsulas duras

Conservar a temperatura menor a 30 °C en su envase original, bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

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

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

Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446 (C1417DHX)
CABA - Argentina
Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica
www.kemexlab.com

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Calle Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:
GONZALEZ Gustavo Horacio

Prospecto: información para el paciente

IBRUTINIB KEMEX

Ibrutinib 140 mg

Cápsulas duras

Vía de administración: oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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, farmacéutico o enfermero.
- 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, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Advertencias y precauciones graves

IBRUTINIB KEMEX sólo debe ser prescrito por un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

- Se han notificado eventos hemorrágicos graves, algunos mortales
- IBRUTINIB no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave
- Se han reportado arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca mortales y graves
- Se debe evitar el uso concomitante de IBRUTINIB con un inhibidor potente de CYP3A

Contenido del prospecto

1. Qué es IBRUTINIB KEMEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRUTINIB KEMEX
3. Cómo tomar IBRUTINIB KEMEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de IBRUTINIB KEMEX
6. Información Adicional

1. Qué es IBRUTINIB KEMEX y para qué se utiliza

IBRUTINIB KEMEX es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo ibrutinib, que pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de las proteinquinasas.

Para qué se utiliza IBRUTINIB KEMEX

IBRUTINIB KEMEX se utiliza:

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- En monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.
- En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En monoterapia 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.
- En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

No se sabe si IBRUTINIB KEMEX es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

Cómo actúa IBRUTINIB KEMEX

IBRUTINIB bloquea una proteína específica en el cuerpo que ayuda a las células cancerosas a vivir y crecer. Esta proteína se llama "Tirosina quinasa de Bruton". Al bloquear esta proteína, IBRUTINIB puede ayudar a matar y reducir la cantidad de células cancerosas y retrasar la propagación del cáncer.

Cuando se usa IBRUTINIB y venetoclax juntos para tratar adultos con LLC, se cree que tienen un efecto doble de mover las células cancerosas fuera de las áreas protectoras donde crecen y se esconden, y empujarlas hacia la sangre. Esto permite la muerte dirigida de aquellas células.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar IBRUTINIB KEMEX

No tome IBRUTINIB KEMEX

- si es alérgico a ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- 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 antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar IBRUTINIB KEMEX:

- si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplementos que aumentan su riesgo de sangrado.
- 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, incluyendo si usted ha tenido o tiene infección de hepatitis B (una infección del hígado)
- 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

- sí va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar IBRUTINIB KEMEX durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención
- sí tiene problemas en el riñón.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes o mientras esté tomando este medicamento.

- Cuando esté tomando IBRUTINIB KEMEX, 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.

- Informe a su médico inmediatamente si aparece dolor en la parte superior izquierda de la panza (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 IBRUTINIB KEMEX.

Efectos sobre el corazón

El tratamiento con IBRUTINIB KEMEX 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 IBRUTINIB KEMEX.

Hable con su médico inmediatamente si siente falta de aliento, tiene dificultad para respirar cuando está tumbado boca abajo, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad o cansancio durante el tratamiento con IBRUTINIB KEMEX: pueden ser signos de insuficiencia cardíaca.

Puede sufrir infecciones víricas, bacterianas o fúngicas durante el tratamiento con IBRUTINIB KEMEX. 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: Los análisis de laboratorio 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

IBRUTINIB KEMEX no se debe utilizar en niños ni adolescentes.

Otros medicamentos e IBRUTINIB KEMEX

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 IBRUTINIB KEMEX puede afectar a la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar a la manera en que IBRUTINIB KEMEX actúa.

IBRUTINIB KEMEX 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 (AINEs) 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 alguna de las situaciones anteriores le aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar IBRUTINIB KEMEX.

Informe también a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

Los efectos de IBRUTINIB KEMEX o de otros medicamentos se pueden ver influidos si toma IBRUTINIB KEMEX 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: posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o voriconazol
- medicamentos para la infección por el VIH: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir 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 alguna de las situaciones anteriores le aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar IBRUTINIB KEMEX.

- 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 IBRUTINIB KEMEX.

Uso de IBRUTINIB KEMEX con alimentos

No tome IBRUTINIB KEMEX 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 KEMEX en su sangre.

Embarazo y lactancia

No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. No se debe utilizar IBRUTINIB KEMEX durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de IBRUTINIB KEMEX 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 IBRUTINIB KEMEX, para no quedar embarazadas durante el tratamiento con IBRUTINIB KEMEX.

- Informe a su médico inmediatamente si está 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 IBRUTINIB KEMEX, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar cualquier herramienta o máquina.

3. Cómo tomar IBRUTINIB KEMEX

- Tome IBRUTINIB KEMEX según lo prescrito por su médico.
- Tome la capsula de este medicamento entera, con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique la cápsula. No tome IBRUTINIB KEMEX con jugo de pomelo.
- Tome IBRUTINIB KEMEX aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Beba muchos líquidos para mantenerse hidratado mientras toma IBRUTINIB KEMEX. Esto ayudará a que sus riñones sigan funcionando correctamente.

Cuánto debe tomar

Dosis habitual:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC): 420 mg una vez al día
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW): 420 mg una vez al día
- Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc): 420 mg una vez al día
- Linfoma de células del manto (LCM): 560 mg una vez al día
- Linfoma de la zona marginal (LZM): 560 mg una vez al día

Su médico puede decidir que debe tomar una dosis más baja si tiene problemas hepáticos o está tomando ciertos medicamentos. Su médico también puede reducir su dosis si experimenta efectos secundarios.

Para el tratamiento de la LLC y la MW, su médico puede recetarle IBRUTINIB KEMEX solo o en combinación con otros tratamientos.

IBRUTINIB KEMEX se administra como una terapia diaria continua, lo que significa que debe tomarlo todos los días hasta que su enfermedad ya no responda al tratamiento o experimente efectos secundarios inaceptables. No cambie su dosis ni deje de tomar IBRUTINIB KEMEX a menos que su médico se lo indique.

Si su médico le dijo que tome IBRUTINIB KEMEX para su uso en combinación con venetoclax, se le administrará por una duración fija de hasta 15 meses

Si toma más IBRUTINIB KEMEX del que debe

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

Lleve consigo las cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar IBRUTINIB KEMEX

- 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 la dosis olvidada.
- Si tiene dudas, hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre cuándo tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con IBRUTINIB KEMEX

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a 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 IBRUTINIB KEMEX 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)
- indigestión
- 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 grupos 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
- manos, tobillos o pies hinchados
- tensión arterial alta
- aumento de los niveles de “creatinina” en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 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
- latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular, mareo, dificultad para respirar, malestar en el pecho (síntomas de trastornos de la frecuencia cardíaca)
- 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
- nivel alto de “ácido úrico” en la sangre (observado en análisis de sangre), que puede causar gota
- 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
- sangrado en el ojo (en algunos casos asociado con pérdida de visión)
- paro cardíaco (el corazón deja de latir)
- latidos del corazón anormalmente rápidos
- 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, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto consulte a su médico o informe a:

Laboratorio Kemex S.A.

(5411) 4138-1000

farmacovigilancia@kemexlab.com

5. Conservación de IBRUTINIB KEMEX

Conservar a temperatura menor a 30 °C en su envase original, bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Información Adicional

El principio activo de IBRUTINIB KEMEX es Ibrutinib 140 mg.

Los demás componentes son: Lauril sulfato de sodio 14 mg, Celulosa microcristalina pH 102 149 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,4 mg, Croscarmelosa sódica 23 mg, Estearato de magnesio 1,60 mg.

Composición de la cápsula de gelatina: Colorante FD&C Azul N°1 0,2776 mg; Colorante FD&C Amarillo N°5 (CI 19140) 0,1735 mg; Dióxido de Titanio 1,9800 mg, Gelatina 97,5689 mg.

Presentación

IBRUTINIB KEMEX: Estuche con 1 frasco con 90 y 120 cápsulas duras.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446 (C1417DHX)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica

www.kemexlab.com

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Calle 8 esq. 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:

Firmado digitalmente por:
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:
GONZALEZ Gustavo Horacio



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

IBRUTINIB KEMEX

Ibrutinib 140 mg

Cápsulas Duras

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Capsula dura de IBRUTINIB KEMEX contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	14,0 mg
Celulosa microcristalina pH102	149,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,4 mg
Croscarmelosa Sódica	23,0 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg

Composición de la cápsula de gelatina: Colorante FD&C Azul N°1 0,2776 mg; Colorante FD&C Amarillo N°5 (CI 19140) 0,1735 mg; Dióxido de Titanio 1,9800 mg, Gelatina 97,5689 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteína-quinasa.

Código ATC: L01EL01.

INDICACIONES

IBRUTINIB KEMEX está indicado

- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.
- En monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.
- En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
- En monoterapia 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.
- En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y la supervivencia de los linfocitos B neoplásicos in vivo, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos in vitro.

En modelos tumorales preclínicos, la combinación de ibrutinib y venetoclax produjo un aumento de la apoptosis celular y de la actividad antitumoral en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado. La inhibición de la BTK por ibrutinib incrementa la dependencia de las células de la LLC del BCL-2, una vía de supervivencia celular, mientras que venetoclax inhibe el BCL-2, conduciendo a la apoptosis.

Linfocitosis

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

No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con IBRUTINIB.

Agregación plaquetaria in vitro

En un estudio in vitro, ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ibrutinib no mostró inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardiaca

El efecto de ibrutinib en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supratrapéutica de 1.680 mg, ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90% para las diferencias de la media ajustada basal entre ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (-5,3 ms [IC del 90%: -9,4, -1,1] a una Cmax de 719 ng/ml seguida de una dosis supratrapéutica de 1.680 mg).

FARMACOCINETICA

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 \pm 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, AUClast y Cmax, respectivamente.

Distribución

La unión de ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas in vitro fue del 97,3% sin dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución (Vd) fue de 683l y el volumen de distribución aparente en estado estacionario (Vd, ss/F) es de aproximadamente 10000 l. La unión del metabolito dihidrodiol a la proteína plasmática humana in vitro es del 91% a 475 ng/ml.

La proporción de ibrutinib libre está inversamente relacionada con los niveles plasmáticos de glucoproteína ácida α 1 y albúmina en humanos. Aproximadamente el 12% de la Cmax y el 51% del AUC 0-72 h de la radiactividad total se explicaron por la unión covalente en el plasma de voluntarios varones sanos a los que se les administró una dosis única de 140 mg de ibrutinib mezclado con 14C-ibrutinib. In vitro, ibrutinib se une de forma reversible y covalente a la albúmina sérica humana y, en menor grado, a la glucoproteína ácida α 1.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Metabolismo

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodíolico con una actividad inhibidora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. Otros metabolitos circulantes principales incluyen M25 (apertura oxidativa de la piperidina con mayor oxidación a un ácido carboxílico), M34 (apertura oxidativa de la piperidina con reducción adicional a un alcohol primario), M23 (resultante de la hidrólisis de la amida) y M21 (hidroxilación de la resto fenilo seguido de sulfatación). M23, M25 y M34 tienen una actividad de baja a insignificante hacia BTK y no se ha estudiado la actividad de M21. Se desconoce la exposición en estado estacionario de estos metabolitos.

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 intravenoso fue de 62 y 76 l/h en ayunas y con alimentos, respectivamente. En línea con el alto efecto de primer paso, el aclaramiento oral aparente es de aproximadamente 2000 y 1000 l/h en ayunas y con alimentos, respectivamente.

La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas. La vida media del metabolito dihidrodíol es de 6 a 11 horas. En comparación con cuando se administró una dosis única de ibrutinib, se observó una acumulación de menos del doble tanto del compuesto original como del metabolito dihidrodíol después del régimen de dosis diaria.

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.

Poblaciones 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

Los datos farmacocinéticos muestran que la exposición a ibrutinib en niños de 12 años de edad o mayores con linfoma no-Hodgkin de células B maduras en recaída o refractario, que recibieron una dosis diaria de 329 mg/m² y en aquellos de 3 años a menos de 12 años que recibieron una dosis diaria de 440 mg/m² estuvo generalmente dentro del intervalo de exposiciones observadas en pacientes adultos a los que se les administró una dosis diaria de 560 mg.

Sexo

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

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

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

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.

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 dihidrodíolico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP in vitro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Ibrutinib para LLC o MW es de 420 mg una vez al día.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Cuando se administra como agente único, Ibrutinib se administra hasta la progresión de la enfermedad o si el paciente ya no lo tolera.

Cuando se administra en combinación, Ibrutinib se administra de la siguiente manera:

- En pacientes con LLC no tratada previamente, Ibrutinib se puede usar en combinación con obinutuzumab o rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere.
- En pacientes con LLC no tratada previamente, Ibrutinib se puede utilizar en combinación con venetoclax durante una duración fija del tratamiento. Ibrutinib debe administrarse como agente único durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de Ibrutinib más venetoclax, comenzando en el ciclo 4. Venetoclax debe administrarse según el prospecto venetoclax.
- En pacientes con LLC previamente tratados, Ibrutinib puede utilizarse en combinación con bendamustina y rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o ya no sea tolerado por el paciente.
- En pacientes con MW, Ibrutinib se puede utilizar en combinación con rituximab, hasta la progresión de la enfermedad o ya no sea tolerado por el paciente
- Cuando administre Ibrutinib en combinación con rituximab u obinutuzumab, considere administrar Ibrutinib antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administre el mismo día.

La dosis recomendada de Ibrutinib para LCM o LZM es de 560 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no la tolere.

La dosis recomendada de Ibrutinib para la EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, la recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o hasta que el paciente ya no la tolere. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, se debe suspender Ibrutinib teniendo en cuenta la evaluación médica de cada paciente.

Ajuste de dosis

El tratamiento con Ibrutinib debe interrumpirse por cualquier nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca de Grado 2, arritmias cardíacas de Grado 3, toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 , neutropenia de Grado ≥ 3 con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de Grado 4. Una vez que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al basal (recuperación), reanude el tratamiento con Ibrutinib a la dosis recomendada según las tablas a continuación.

Las modificaciones de dosis recomendadas para eventos no cardíacos se proporcionan en Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis recomendadas para acontecimientos no cardíacos

Acontecimientos	Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM/LZM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW/EICHc después de la recuperación
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4 Neutropenia con infección o fiebre 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
	Tercero	Reanudar con 280 mg/día	Reanudar con 140 mg/día

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Toxicidades hematológicas de grado 4		
	Cuarto	Suspender el tratamiento con IBRUTINIB

* 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.

Las modificaciones de dosis recomendadas para eventos de insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas se describen en Tabla 2.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis recomendadas para insuficiencia cardíaca o arritmias cardíacas

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

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

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de inhibidores moderados y potentes del CYP3A aumenta la exposición de ibrutinib. Evite el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor del CYP3A fuerte o moderado, ver las recomendaciones de dosificación en Tabla 3. Después de suspender el inhibidor potente o moderado del CYP3A, reanude la dosis anterior de Ibrutinib si se había ajustado o interrumpido. No se requiere ajuste de dosis en combinación con inhibidores leves. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por toxicidad. Siga las pautas de modificación de la dosis según sea necesario.

Tabla 3 Uso con inhibidores de CYP3A

Población de pacientes	Fármaco coadministrado	Dosis de Ibrutinib recomendada para la duración del uso del inhibidor ^a
Neoplasias de células B	Inhibidores leves de CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajuste de dosis
	Inhibidores moderados de CYP3A	280 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A
	Voriconazol	140 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A.
	Inhibidores potentes del CYP3A	Se debe evitar el uso concomitante y se debe considerar una alternativa con menor potencial inhibidor del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

		a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con Ibrutinib temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A.
Enfermedad crónica de injerto contra huésped	Inhibidores leves de CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis.
	Inhibidores moderados de CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis
	<ul style="list-style-type: none"> • Voriconazol • Posaconazol en dosis menores o iguales a 200 mg dos veces al día (suspensión) 	280 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A.
	Posaconazol a 300 mg una vez al día (comprimido de liberación retardada)	140 mg una vez al día durante el uso del inhibidor del CYP3A
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores potentes de CYP3A • Posaconazol en dosis superiores a 200 mg dos veces al día (suspensión) o 300 mg una vez al día (comprimido de liberación retardada) * 	Se debe evitar el uso concomitante y se debe considerar una alternativa con menor potencial inhibidor del CYP3A. Si se debe usar un inhibidor potente del CYP3A a corto plazo (7 días o menos), suspenda el tratamiento con Ibrutinib temporalmente mientras dure el tratamiento con el inhibidor del CYP3A
<p>* El posaconazol en dosis más altas incluye la suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, y la inyección intravenosa de posaconazol 300 mg una vez al día.</p> <p>a Basado en una combinación de datos observados y simulaciones farmacocinéticas basadas en fisiología.</p>		

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 IBRUTINIB 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 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C). Si se considera que el beneficio supera el riesgo en un paciente con insuficiencia hepática leve (Child Pugh clase A), se debe considerar una reducción de la dosis a 140 mg. Supervisar a los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Cardiopatía grave

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

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Población pediátrica

No se recomienda el uso de IBRUTINIB en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad, ya que no se ha establecido su eficacia.

Forma de administración

IBRUTINIB se debe administrar por vía oral, con o sin alimentos, 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. IBRUTINIB no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

Dosis omitida

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones graves

IBRUTINIB KEMEX sólo debe ser prescrito por un médico calificado con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

- Se han notificado eventos hemorrágicos graves, algunos mortales
- IBRUTINIB no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave
- Se han reportado arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca mortales y graves
- Se debe evitar el uso concomitante de IBRUTINIB con un inhibidor potente de CYP3A

Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con IBRUTINIB, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, tales 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 IBRUTINIB.

El uso concomitante de anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) con IBRUTINIB 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.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Se deben considerar los riesgos y beneficios de un tratamiento anticoagulante o antiplaquetario cuando se administren conjuntamente con IBRUTINIB. Se monitorizarán los signos y síntomas de hemorragias.

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

El tratamiento con IBRUTINIB 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 aplazar temporalmente la administración de IBRUTINIB. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

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 IBRUTINIB. 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. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. 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.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), incluyendo casos mortales, 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

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

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.

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 IBRUTINIB. 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.

Citopenias

En pacientes tratados con IBRUTINIB se han notificado citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia) de grado 3 o 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 deben vigilar los síntomas respiratorios indicativos de EPI en los pacientes. Si se desarrollan síntomas, se debe interrumpir IBRUTINIB y manejar la EPI de forma adecuada. Si los síntomas persisten, se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IBRUTINIB y se deben seguir las normas de modificación de la dosis.

Arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca

Se han producido arritmias cardíacas mortales y graves e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con IBRUTINIB. Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 o con comorbilidades cardíacas, pueden correr mayor riesgo de sufrir eventos, incluyendo eventos cardíacos mortales súbitos. Se han notificado fibrilación auricular, aleteo auricular, taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, incluyendo hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Antes de iniciar el tratamiento con IBRUTINIB se debe realizar una evaluación clínica adecuada de los antecedentes y la función cardíaca. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes durante el

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

tratamiento en busca de signos de deterioro clínico de la función cardíaca y controlarlos clínicamente. Considere la posibilidad de realizar una evaluación adicional (p. ej., ECG, ecocardiograma), según lo indicado para los pacientes en los que existan comorbilidades cardiovasculares.

En pacientes con factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, evalúe cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con IBRUTINIB; se puede considerar un tratamiento alternativo.

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, IBRUTINIB debe ser interrumpido temporalmente y se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a IBRUTINIB. En pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante el tratamiento con IBRUTINIB se debe realizar una evaluación exhaustiva del riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con alto riesgo y donde las alternativas a IBRUTINIB no son adecuadas, se debe considerar un tratamiento con anticoagulantes bajo control exhaustivo.

Se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con IBRUTINIB. En algunos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de IBRUTINIB.

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 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 después 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.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) 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 agrupados de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con IBRUTINIB. Se debe vigilar periódicamente la presión arterial en los pacientes tratados con IBRUTINIB e instaurar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IBRUTINIB según proceda.

Linfohistiocitosis 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. 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 IBRUTINIB.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el enzima citocromo P450 3A4 (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.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

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 zumo 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 IBRUTINIB con inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

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 IBRUTINIB, 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 IBRUTINIB, 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 C_{max} 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 C_{max} 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 IBRUTINIB. 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 los estudios de ibrutinib (420 mg) en combinación con venetoclax (400 mg) en pacientes con LLC, se observó un aumento de la exposición a venetoclax (aproximadamente 1,8 veces según el AUC) en comparación con los datos de monoterapia de venetoclax.

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.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, IBRUTINIB puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando IBRUTINIB 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 IBRUTINIB.

Embarazo

No se debe utilizar IBRUTINIB 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 IBRUTINIB.

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, hemorragia (p.ej., hematomas), exantema, náuseas, trombocitopenia, artralgia e infección respiratoria de las vías altas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3 o 4 ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, hipertensión y neumonía.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.981 pacientes tratados con IBRUTINIB en cuatro estudios clínicos fase 2 y ocho 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, excepto en los estudios con IBRUTINIB en combinación con

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

venetoclax en los que los pacientes recibieron un tratamiento de duración fija (estudios CLL3011 y PCYC-1142-CA). La mediana de duración del tratamiento de IBRUTINIB en el conjunto de datos agrupados fue 14,7 meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 14,7 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 la clasificación por órganos y sistemas 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 4: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B†

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía* [‡]	12	7
		Infección de las vías respiratorias altas	21	1
		Infección cutánea*	15	2
	Frecuentes	Septicemia* [‡]	3	3
		Infección de las vías urinarias	9	1
		Sinusitis*	9	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*	5	1
		Carcinoma de células basales	3	<1
		Carcinoma espinocelular	1	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	39	31
		Trombocitopenia*	29	8
		Linfocitosis*	15	11
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	4	4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial* [‡]	2	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia	9	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica*	7	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular [‡]	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio	<1	<1
	Ictus isquémico [‡]	<1	<1	

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	6	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo [†]	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca ^{*,‡}	2	1
		Fibrilación auricular	8	4
	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular ^{*,§}	1	<1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Paro cardíaco [‡]	<1	<1
		Hemorragia ^{*,‡}	35	1
		Hematomas [*]	27	<1
		Hipertensión [*]	18	8
	Frecuentes	Epistaxis	9	<1
		Petequias	7	0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural [¶]	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	47	4
		Vómitos	15	1
		Estomatitis [*]	17	1
		Náuseas	31	1
		Estreñimiento	16	<1
		Dispepsia	11	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática ^{*,§}	<1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema [*]	34	3
		Frecuentes	Urticaria	1
		Eritema	3	<1
		Onicoclasias	4	0
	Poco frecuentes	Angioedema	<1	<1
		Paniculitis [*]	<1	<1
		Dermatitis neutrofílica [*]	<1	<1
		Granuloma piogénico	<1	0
Raras	Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	24	2
		Espasmos musculares	15	<1
		Dolor musculoesquelético [*]	36	3
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Daño renal agudo [‡]	<2	<1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	19	1
		Edema periférico	16	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	10	<1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

‡ En algunos casos asociado con pérdida de visión. # Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

El 6% de los 1.981 pacientes tratados con IBRUTINIB para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, neutropenia, exantema, trombocitopenia y hemorragia. En aproximadamente el 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX

Pacientes de edad avanzada

El 50% de los 1.981 pacientes tratados con IBRUTINIB eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 11% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 4% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (el 11% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 5% 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); la incidencia global durante el período de 5 años fue del 11%.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con IBRUTINIB. En el estudio de fase 1 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 IBRUTINIB. 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:

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

PRESENTACIÓN

IBRUTINIB KEMEX: Envases conteniendo 1 frasco con 90 o 120 cápsulas duras.

PROYECTO DE PROSPECTO – IBRUTINIB KEMEX**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 30 °C en su envase original, bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 - (C1417DXH)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

www.kemexlab.com

Elaborado en: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y/o Calle 8 esq. 7, Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:

Firmado digitalmente por:
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:
GONZALEZ Gustavo Horacio



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Proyecto de Rótulo Primario – etiqueta

IBRUTINIB KEMEX
Ibrutinib 140 mg
Cápsulas Duras
Vía de administración: oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Cada Capsula dura de IBRUTINIB KEMEX contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	14,0 mg
Celulosa microcristalina pH102	149,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	2,4 mg
Croscarmelosa Sódica	23,0 mg
Estearato de Magnesio	1,60 mg

Composición de la cápsula de gelatina: Colorante FD&C Azul N°1 0,2776 mg; Colorante FD&C Amarillo N°5 (CI 19140) 0,1735 mg; Dióxido de Titanio 1,9800 mg, Gelatina 97,5689 mg.

Lote: xxx

Vencimiento: xxx

Posología: Ver prospecto adjunto

Contenido: 90 o 120 cápsulas duras

Conservar a temperatura menor a 30 °C en su envase original, bien cerrado, al resguardo de la humedad, de la luz y del calor.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446 (C1417DHX)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica
www.kemexlab.com



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:
GONZALEZ Gustavo Horacio

8 de julio de 2024

DISPOSICIÓN N° 5972

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

CERTIFICADO N° 60189

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000365-23-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

678755



BARLARO Claudia
Alicia
CUIL 27142711139

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 8 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 5972

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 60189

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO KEMEX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7386

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: IBRUTINIB KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IBRUTINIB 140 mg

Excipiente (s)
COLORANTE FD Y C AZUL NRO1 0,2776 mg CÁPSULA
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,6 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,4 mg POLVO
GELATINA 97,5689 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 149 mg POLVO
FD&C amarillo N°5 (CI 19140) 0,1735 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,98 mg CÁPSULA
CROSCARMELOSA SODICA 23 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 14 mg POLVO

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE TERMOSELLADO SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE GEL DE SÍLICE

Contenido por envase primario: 90 Y 120 CÁPSULAS POR FRASCO.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CON 90 O 120 CÁPSULAS.

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EL ENVASE ORIGINAL BIEN CERRADO, AL RESGUARDO DE LA HUMEDAD, DE LA LUZ Y DEL CALOR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Antineoplásicos, inhibidores directos de la proteína-quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: IBRUTINIB KEMEX está indicado • En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario. • En monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados. • En monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. • En monoterapia 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. • En combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000365-23-8



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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