



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1057-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 19 de Octubre de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000122-16-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000122-16-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA 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 BRUNITIB® 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 VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 19/08/2016 12:31:13, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/08/2016 12:31:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/08/2016 12:31:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/08/2016 12:31:13.

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 VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 05/10/2016 10:19:08 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000122-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.10.19 15:49:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.10.19 15:49:34 -0300'

## **Prospecto de Información al Paciente**

**BRUNITIB 140 MG**

**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento.**

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es BRUNITIB y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar BRUNITIB
3. Cómo utilizar BRUNITIB
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BRUNITIB
6. Información adicional

### **1. Qué es BRUNITIB y para qué se utiliza**

BRUNITIB es un medicamento utilizado para tratar personas con:

- Linfoma de células del manto (LCM) que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Leucemia linfocítica crónica (CLL) con delección del cromosoma 17p.

- Macroglobulinemia de Waldenström

No se sabe si BRUNITIB es seguro y eficaz en los niños.

## **2. Antes de utilizar BRUNITIB**

**Antes de tomar BRUNITIB, dígame a su médico todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:**

- ha tenido una cirugía reciente o planea tenerla. Su médico puede interrumpir BRUNITIB por algún procedimiento médico, quirúrgico o dental planificado.
- tiene problemas de sangrado
- tiene o ha tenido problemas en el ritmo cardíaco, fuma o tiene una enfermedad que aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, como tensión arterial elevada, colesterol alto o diabetes.
- tiene una infección.
- tienen problemas hepáticos
- está embarazada o planea quedar embarazada. BRUNITIB puede dañar a su bebé por nacer. No debe quedar embarazada mientras está tomando BRUNITIB.
- está amamantando o planea amamantar. Usted y su médico deben decidir si va a tomar BRUNITIB o amamantar. Usted no debe hacer las dos cosas.

**Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. Si toma BRUNITIB con ciertos medicamentos puede afectar el funcionamiento de BRUNITIB y causar efectos secundarios.

## **3. Cómo utilizar BRUNITIB**

- Tome BRUNITIB exactamente como su médico le dice que lo tome.
- Tome BRUNITIB 1 vez al día.
- Trague las cápsulas de BRUNITIB enteras con un vaso de agua. No abra, rompa, ni mastique las cápsulas de BRUNITIB.
- Tome BRUNITIB aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Si olvida una dosis de BRUNITIB, tómela tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Tome su siguiente dosis de BRUNITIB a su hora habitual al día siguiente. No tome 2 dosis de BRUNITIB en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

**¿Qué debo evitar mientras tomo BRUNITIB?**

- Usted no debe tomar jugo de pomelo, comer pomelo o comer naranjas de Sevilla (a menudo utilizado en mermeladas) mientras esté tomando BRUNITIB. Estos productos pueden aumentar la cantidad de BRUNITIB en la sangre.

#### **4. Posibles efectos adversos**

**BRUNITIB puede causar efectos secundarios graves tales como:**

- Pueden ocurrir **problemas de sangrado** durante el tratamiento con BRUNITIB que pueden ser graves y pueden llevar a la muerte. Dígale a su médico si tiene cualquier signo de hemorragia, incluyendo: sangre en las heces o heces negras (se ve como el alquitrán), orina de color rosado o marrón, sangrado inesperado o sangrado que es grave o que no puede controlar, vomitar sangre o vómito que parece borra de café, tos con sangre o coágulos de sangre, aumento de moretones, sentir mareos o debilidad, confusión, cambios en el habla, o un dolor de cabeza que dura mucho tiempo. El riesgo de sangrado puede aumentar si también toma anticoagulantes.
- Pueden ocurrir **infecciones** durante el tratamiento con BRUNITIB. Estas infecciones pueden ser graves y pueden llevar a la muerte. Dígale a su médico inmediatamente si tiene fiebre, escalofríos, debilidad, confusión o cualquier otro signo o síntoma de una infección mientras está tomando BRUNITIB.
- **Disminución del recuento sanguíneo.** Los recuentos sanguíneos disminuidos (glóbulos blancos, plaquetas, y glóbulos rojos) son comunes con BRUNITIB, pero también pueden ser severos. Su médico debe realizarle análisis de sangre mensuales para revisar sus recuentos sanguíneos.
- **Problemas en el ritmo cardíaco (fibrilación auricular y aleteo auricular).** Se produjeron problemas en el ritmo cardíaco en personas tratadas con BRUNITIB, especialmente en personas que tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca, infección, o que tuvieron problemas en el ritmo cardíaco en el pasado. Comunique a su proveedor de atención médica si observa síntomas de problemas en el ritmo cardíaco, como por ejemplo, sentir que su corazón late de manera rápida e irregular, o sufre aturdimiento, mareos, falta de aire, molestias torácicas o desmayos.
- **Segundas neoplasias malignas primarias.** Han ocurrido nuevos tipos de cáncer en personas que fueron tratadas con BRUNITIB, incluyendo cánceres de piel o de otros órganos.
- **Síndrome de lisis tumoral (SLT).** SLT es causado por la ruptura rápida de células de cáncer. SLT puede causar falla renal y la necesidad por tratamiento de diálisis, ritmo cardíaco anormal, convulsiones y algunas veces, muerte. Su médico debe realizarle análisis de sangre para controlarlo por SLT. **Problemas renales.** Ha ocurrido insuficiencia renal y muerte en personas con MCL que recibieron tratamiento con BRUNITIB.

Los efectos secundarios más frecuentes de BRUNITIB incluyen: diarrea, fatiga, dolor muscular y óseo, hematomas, náuseas, infección de las vías respiratorias altas, y erupción cutánea.

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

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

## **5. Conservación de BRUNITIB**

● Almacenar los frascos de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C. Se recomienda conservar en el envase original.

**Mantenga BRUNITIB y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### **Información general sobre el uso seguro y eficaz de BRUNITIB**

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos a los mencionados en el prospecto de Información para el paciente. No utilice BRUNITIB para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé BRUNITIB a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos. Puede pedirle a su farmacéutico o profesional de la salud información sobre BRUNITIB que está escrita para profesionales de la salud.

## **6. Información adicional**

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Lineamientos sobre la posología**

Administrar BRUNITIB por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. Trague las cápsulas enteras con agua. No las abra, rompa, ni mastique.

#### **Dosis**

##### **Linfoma de células del manto**

La dosis recomendada de BRUNITIB para tratar MCL es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

##### **Leucemia linfocítica crónica y Macroglobulinemia de Waldenström**

La dosis recomendada de BRUNITIB para tratar el CLL es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

#### **Modificaciones de las dosis**

Su médico podrá modificar la dosis en caso de presentar ciertas reacciones adversas, o bien si está consumiendo otros medicamentos (por ejemplo: fluconazon, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamilo y ciprofloxacino), o si presenta insuficiencia hepática leve.

**Dosis omitida**

En caso de omitirse una dosis de BRUNITIB a la hora programada, se puede administrar la dosis tan pronto como sea posible ese mismo día, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de BRUNITIB para compensar una omisión de dosis.

Principio activo: Ibrutinib

Los demás componentes son:

Núcleo de la cápsula: Celulosa Microcristalina pH112, Croscarmelosa Sódica, Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de Magnesio.

Cápsula dura: Colorante Rojo 05, Colorante Azul Brillante, Dióxido de Titanio y Gelatina

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

“En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame al ANMAT al 0800-333-1234”

**ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS.**

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD BAJO CONDICIONES ESPECIALES.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica





GOSIS Silvana Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9



CAS AIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO****BRUNITIB**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
**CÁPSULAS**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUAL Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib	140,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 112	185,5 mg
Croscarmelosa Sódica	14,0 mg
Lauril Sulfato de Sodio	7,0 mg
Estearato de Magnesio	3,5 mg

La cápsula está compuesta por Colorante FD&C Rojo 05 (CI 14720) 0.0029 mg, Colorante Azul Brillante 0.0171 mg, Dióxido de Titanio 0.8082 mg y Gelatina 112.754 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.

**INDICACIONES****Linfoma de células del manto**

Está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto, quienes han recibido al menos una terapia previa.

**Leucemia linfocítica crónica**

Está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica.

**Leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p**

Está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica, con delección del cromosoma 17p.

**Macroglobulinemia de Waldenström**

BRUNITIB está indicado para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de

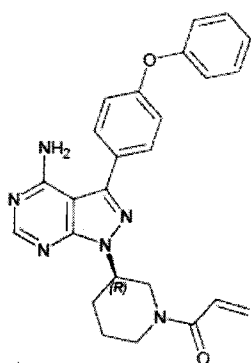
**PROYECTO DE PROSPECTO**

Waldenström (MW)

**DESCRIPCIÓN**

Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (TKB, por sus siglas en inglés). Es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> y un peso molecular de 440,50.

El nombre químico de ibrutinib es 1-[(3*R*)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-1-*il*]-1-piperidinil]-2-propen-1-uno y tiene la siguiente estructura:

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteinquinasa.  
Código ATC: L01XE27.

**Mecanismo de acción**

Ibrutinib es un inhibidor de la molécula pequeña de TKB. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la TKB, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de TKB. TKB es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de receptores de citoquinas. La función de TKB 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 TKB en las células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de dosis de ibrutinib  $\geq$  2,5 mg/kg/día ( $\geq$ 175 mg/día para el peso promedio de 70 kg).

**Farmacocinética**

**PROYECTO DE PROSPECTO**Absorción

Ibrutinib se absorbe después de la administración oral con una mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  de 1 a 2 horas. La exposición de ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC observado en pacientes con 560 mg es (media  $\pm$  desviación estándar) de  $953 \pm 705$  ng.h/ml y en pacientes con 420 mg es de  $680 \pm 517$  ng.h/ml. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue de 2,9% (90% IC 2,1 a 3,8) y se duplicó cuando se administra con comida. La administración con alimentos aumenta la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de ibrutinib aproximadamente 2 a 4 veces y 2 veces, respectivamente, en comparación con la administración de ibrutinib después de un ayuno nocturno.

Distribución

La unión reversible de ibrutinib a la proteína plasmática humana in vitro fue del 97,3% sin ninguna dependencia de la concentración en el rango de 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{d,ss}$ ) fue de 683 L, y el volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{d,ss}/F$ ) fue de aproximadamente 10000 litros.

Metabolismo

El metabolismo es la principal vía de eliminación de ibrutinib. Se metaboliza a varios metabolitos, principalmente por el citocromo P450, CYP3A, y en menor medida por CYP2D6. El metabolito activo, PCI-45227, es un metabolito dihidrodiol con actividad inhibidora hacia TKB aproximadamente 15 veces menor que la de ibrutinib. El rango de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8.

Eliminación

La depuración intravenosa fue de 62 y 76 l/h en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. Conforme el efecto de primer paso, la depuración oral aparente es de aproximadamente 2000 y 1000 l/h en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente. La vida media de ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina mayormente a través de las heces. Después de una administración oral única de [ $^{14}C$ ]-ibrutinib radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se excretó dentro de las 168 horas, la mayoría (80%) se excretó en las heces y menos del 10 % en la orina. Ibrutinib inalterado representó aproximadamente el 1 % del producto radiomarcado en las heces, nada en la orina y el resto de la dosis fueron metabolitos.

Edad

La edad (37 a 84 años) no altera el clearance de ibrutinib.

Sexo

El sexo no altera el clearance de ibrutinib.

Insuficiencia renal

Ibrutinib no se elimina significativamente por vía renal; la excreción urinaria de los metabolitos es < 10 % de la dosis. La depuración de creatinina > 25 ml/min no tuvo ninguna influencia

**PROYECTO DE PROSPECTO**

sobre la exposición a Ibrutinib No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{cr} < 25$  ml/min) ni en pacientes que reciben diálisis.

**Insuficiencia hepática**

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo de insuficiencia hepática, se administró una sola dosis de 140 mg de Ibrutinib en sujetos sin cáncer. El AUC de Ibrutinib aumentó respectivamente, 2,7, 8,2 y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve ( $n = 6$ ), moderada ( $n = 10$ ) y severa ( $n = 8$ ), respecto a sujetos con función hepática normal [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

**Interacciones medicamentosas*****Administración concomitante de ibrutinib e inhibidores de CYP3A***

En un ensayo de diseño secuencial de 18 voluntarios sanos en ayuno, se administró una dosis única de 120 mg de BRUNITIB como único agente en el Día 1 y una dosis única de 40 mg de BRUNITIB en el día 7 en combinación con 400 mg de ketoconazol (administrado diariamente los días 4 - 9). El ketoconazol aumentó 29 veces la  $C_{máx}$  de ibrutinib normalizada con la dosis y 24 veces el AUC. Las simulaciones que emplean condiciones de ayuno indican que los inhibidores moderados de CYP3A diltiazem y eritromicina pueden aumentar de 5 a 8 veces el AUC de ibrutinib.

***Administración concomitante de Ibrutinib e inductores de CYP3A***

Los datos farmacocinéticos de un ensayo especializado de interacción medicamentosa indicaron que la rifampicina (un inductor potente de CYP3A) puede disminuir más de 13 y 10 veces la  $C_{máx}$  y AUC de ibrutinib. Las simulaciones que usan PBPK sugirieron que un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) puede disminuir hasta 3 veces el AUC de ibrutinib.

***Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de CYP***

Los estudios in vitro indicaron que es poco probable que ibrutinib ( $I/K_i < 0,07$  utilizando  $C_{máx}$  media con 560 mg) y PCI- 45227 ( $I/K_i < 0,03$ ) a dosis clínicas sean inhibidores de alguna CYP mayor. Tanto ibrutinib como PCI- 45227 son inductores débiles de isoenzimas del CYP450 in vitro.

***Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos de los transportadores***

Los estudios in vitro indican que ibrutinib no es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) o proteína resistente al cáncer de mama (PRCM), pero es un inhibidor in vitro de la P-gp y de la PRCM. Ibrutinib sistémico es poco probable que sea un inhibidor de P-gp a dosis clínicas ( $[I]/K_i < 0,1$ ) pero puede inhibir la PRCM. Sin embargo, puede tener un efecto sobre los sustratos de P-gp en el tracto gastrointestinal debido a concentraciones locales más altas después de una dosis oral. La administración concomitante por vía oral de sustratos de P-gp o PRCM con un estrecho margen terapéutico (por ej., digoxina, metotrexato) y BRUNITIB puede aumentar su concentración en sangre.

**TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con ibrutinib.

Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratones con dosis de hasta 2000 mg/kg.

Se les administró una dosis oral a ratas macho durante 4 semanas antes y durante el apareamiento y a las hembras dos semanas antes y durante el apareamiento, el tratamiento continuó hasta 7 días de gestación para las hembras y hasta el final del estudio para los machos. No se han observado efectos sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva en ambos hasta la dosis máxima de ensayo de 100 mg/kg/día equivalente a 16 mg/kg para el hombre.

**ESTUDIOS CLÍNICOS****Linfoma de células del manto**

La seguridad y eficacia de ibrutinib en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, con un solo grupo de 111 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 68 años (rango, 40-84 años), el 77% fueron varones y el 92 % caucásicos. Al inicio del estudio, el 89% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 3 (rango, 1 a 5 tratamientos), incluyendo el 11 % con trasplante previo de células madre. Al inicio del estudio, el 39 % de los sujetos tenían al menos un tumor  $\geq 5$  cm, el 49% tenía afectada la médula ósea, y el 54% tenía una afectación extranodal en el momento de la selección.

Se administró ibrutinib 560 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con el Grupo de Trabajo Internacional (IWG, *por sus siglas en inglés*) revisado para los criterios de linfoma no Hodgkin (LNH). El criterio de valoración primario de este estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a ibrutinib se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del investigador en pacientes con linfoma de células del manto**

	<b>Total (N=111)</b>
TRG (%)	65,8
IC del 95% (%)	(56,2 - 74,5)
RC (%)	17,1
RP (%)	48,6
Mediana de la DDR en meses, IC del 95%	17,5 (15,8 - NA)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial; NA = no alcanzado

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Un Comité de Revisión Independiente (IRC, *por sus siglas en inglés*) realiza la lectura e interpretación en forma independiente de imágenes por resonancia magnética. La revisión del IRC demostró un TRG del 69%.

El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1,9 meses.

**Linfocitosis**

Después de comenzar el tratamiento con Ibrutinib hubo un aumento temporal en el recuento de linfocitos (es decir,  $\geq 50\%$  de aumento desde el inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5000/mcl) en el 33 % de los pacientes del estudio de LCM. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante las primeras semanas de tratamiento con Ibrutinib y se resuelve en una mediana de 8 semanas.

**Leucemia linfocítica crónica**

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC fue demostrado en un ensayo no controlado y en dos ensayos aleatorios controlados.


**Estudio1**

Se realizó un ensayo abierto y multicéntrico en 48 pacientes con LLC previamente tratados. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 37 a 82 años), el 71% fueron varones y el 94%, caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 80 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 4 (rango, 1 a 12 tratamientos). Al inicio del estudio, el 46 % de los sujetos tenían al menos un tumor  $\geq 5$  cm.

Ibrutinib se administró por vía oral a 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Un Comité de Revisión Independiente evaluó la TRG y la DDR de acuerdo con una versión modificada de los criterios del Taller Internacional sobre LLC. La TRG fue del 58,3% (IC del 95%: 43,2%, 72,4%), todas respuestas parciales. Ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa. La DDR varió de 5,6 a 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DDR.

**Estudio2**

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorio y de Fase 3 de Ibrutinib versus ofatumumab en pacientes con LLC o Leucemia Linfocítica de Células Pequeñas (LLCP) tratados previamente. Los pacientes (n=391) se aleatorizaron 1:1 para recibir 420 mg de Ibrutinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o para recibir ofatumumab con una dosis inicial de 300 mg, seguida por una dosis semanal de 2000 mg una semana después por 7 dosis y luego cada 4 semanas por 4 dosis adicionales. Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab se cambiaron a Ibrutinib después de la progresión. La mediana de edad fue de 67 años (rango de 30 a 88 años), el 68% fueron varones y el 90% fueron caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El estudio reclutó a 373 pacientes con LLC y a 18 pacientes con Leucemia Linfocítica de Células Pequeñas. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 91 meses, y la mediana del número de tratamientos anteriores fue de 2 (rango de 1 a 13

 <b>Varifarma</b> 1993-2013	<b>BRUNITIB</b> <b>IBRUTINIB 140 mg - CAPSULAS</b>
<b>PROYECTO DE PROSPECTO</b>	

tratamientos). Al inicio del estudio, el 58 % de los sujetos tenía al menos un tumor  $\geq 5$  cm. El 32% de los pacientes tenía delección del cromosoma 17p. Los resultados de eficacia del Estudio 2 se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 2**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Ibrutinib N=195</b>	<b>Ofatumumab N=196</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	35 (17.9)	111(56.6)
Progresión de la enfermedad	26	93
Muertes	9	18
Mediana (95% IC), meses	NA	8.1(7.2-8.3)
HR (95% IC)	0.22 (0.15-0.32)	
<b>Supervivencia global<sup>a</sup></b>		
Número de muertes (%)	16 (8.2)	33 (16.8)
HR (95% IC)	0.43(0.24-0.79)	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup>	42,6%	4,1%

<sup>a</sup>Mediana de Supervivencia global no alcanzada en ningún grupo

<sup>b</sup>Evaluada por el Comité de Revisión Independiente (CRI). Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

IC: intervalo de confianza HR = cociente de riesgos


### **LLC con delección cromosoma 17p (del 17p LLC)**

El Estudio 2 incluyó 127 pacientes con LLC con delección del cromosoma 17p. La mediana de edad fue de 67 años (rango, 30 a 84 años), el 62% fueron varones y el 88% fueron caucásicos. Al inicio del estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 ó 1. El Comité de revisión independiente evaluó la SLP y la TRG. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia para LLC con delección del cromosoma 17p.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC con delección del cromosoma 17p**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Ibrutinib N=63</b>	<b>Ofatumumab N=64</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		



 <b>Varifarma</b> 1984-2013	<b>BRUNITIB</b> <b>IBRUTINIB 140 mg - CAPSULAS</b>
<b>PROYECTO DE PROSPECTO</b>	

Número de eventos (%)	16 (25.4)	38 (59.4)
Progresión de la enfermedad	12	31
Muertes	4	7
Mediana (95% IC), meses	NA	5.8 (5.3, 7.9)
HR (95% IC)	0.25 (0.14, 0.45)	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	47.6%	4.7%

<sup>a</sup>Evaluada por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

IC: intervalo de confianza    HR = cociente de riesgos NA: No alcanzada

### Estudio 3

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, aleatorio, de Ibrutinib versus clorambucilo en pacientes sometidos al tratamiento por primera vez asignados al azar que tenían 65 años de edad o más con LLC o Síndrome Linfocítico de Células Pequeñas (SLCP).

Los pacientes (n = 269) se aleatorizaron 1: 1 para recibir 420 mg de Ibrutinib una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucilo en una dosis inicial de 0,5 mg / kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días por un máximo de 12 ciclos, con una dosis asignada la cual se incrementará hasta 0,8 mg / kg en base a la tolerabilidad.

Después de tener confirmada la progresión, los pacientes tratados con clorambucilo pudieron pasarse a Ibrutinib.


La mediana de edad fue de 73 años (rango, 65 a 90 años), el 63% eran varones y el 91% eran caucásicos.

El 91% de los pacientes tuvieron un estado basal funcional ECOG de 0 ó 1 y el 9% tenían un estado funcional ECOG de 2. El estudio incluyó a 249 pacientes con LLC y 20 pacientes con SLCP. Al inicio del estudio, el 20% de los pacientes tenían delección 11q. Las razones más comunes para iniciar tratamiento de la LLC incluyen: insuficiencia medular progresiva demostrada por la anemia y / o trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), progresiva o esplenomegalia sintomática (30%), fatiga (27%) y sudoración nocturna (25%).

Los resultados de la eficacia del Estudio 3 se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en Estudio 3**

Criterio de valoración	Ibrutinib N=136	Clorambucilo N=133
Supervivencia libre de progresión		

 <b>Varifarma</b> 1995-2013	<b>BRUNITIB</b> <b>IBRUTINIB 140 mg - CAPSULAS</b>
<b>PROYECTO DE PROSPECTO</b>	

Número de eventos (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Progresión de la enfermedad	12	57
Muertes	3	7
Mediana (95% IC), meses	NA	18.9 (14.1-22.0)
HR (95% IC)	0.161 (0.091- 0.283)	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup>	82.4%	35.3%
P-Valor	<0.0001	

<sup>a</sup> Evaluada por el CRI.; Cinco pacientes (3.7%) en el grupo de Ibrutinib y dos pacientes (1.5%) en el del clorambucilo alcanzaron una respuesta completa.

<sup>b</sup>HR = cociente de riesgos; NA = no alcanzada

### Linfocitosis

Después de comenzar el tratamiento con Ibrutinib un aumento en el recuento de linfocitos (es decir, un aumento  $\geq 50\%$  con respecto al inicio y por encima del recuento absoluto de linfocitos de 5.000/mcl) ocurrió en el 77 % de los pacientes del estudio de LLC. El inicio de la linfocitosis aislada se produce durante el primer mes de tratamiento con Ibrutinib y se resuelve en una mediana de 23 semanas (rango de 1 a 104 semanas).


### Macroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW se evaluaron en un ensayo abierto, multicéntrico, de un solo grupo de 63 pacientes con tratamiento previo. La mediana de edad fue de 63 años (un rango de 44 a 86 años); el 76% eran hombres y el 95% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional de ECOG basal de 0 o 1. El tiempo medio a partir del diagnóstico era de 74 meses, y el número medio de tratamientos previos era de 2 (rango, 1 a 11 tratamientos). Al inicio, el valor medio de la IgM sérica era de 3,5 g/dl (rango entre 0,7 a 8,4 g/dl).

Se administró Ibrutinib por vía oral en dosis de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un comité de revisión independiente (CRI) utilizando los criterios adoptados del Taller Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenstrom. Las respuestas, definidas como respuesta parcial o mejor, por CRI se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Tasa de respuesta global ( TRG) y duración de la respuesta (DDR) basado en la evaluación del CRI en pacientes con MW**

	<b>Total (N=63)</b>
Tasa de respuesta (RC+VGPR+RP), (%)	61.9

 <b>Varifarma</b> 1995-2015	<b>BRUNITIB</b> <b>IBRUTINIB 140 mg - CAPSULAS</b>
<b>PROYECTO DE PROSPECTO</b>	

IC 95% (%)	(48.8, 73.9)
Respuesta completa (RC)	0
Muy buena respuesta parcial (VGPR) (%)	11.1
Respuesta parcial (RP) (%)	50.8
Duración media de respuesta, meses (rango)	NA (2.8+, 18.8+)

IC = intervalo de confianza; NA = no alcanzada

El tiempo medio para responder era de 1,2 meses (rango: de 0,7 a 13,4 meses).  
Muy buena respuesta parcial: VGPR (*por sus siglas en inglés*)

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Lineamientos sobre la posología**

Administrar BRUNITIB por vía oral una vez al día a la misma hora aproximadamente cada día. Trague las cápsulas enteras con agua. No las abra, rompa, ni mastique.

### **Dosis Linfoma de células del manto**

La dosis recomendada de BRUNITIB para tratar el LCM es de 560 mg (cuatro cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

### **Leucemia linfocítica crónica y Macroglobulinemia de Waldenström**

La dosis recomendada de BRUNITIB para tratar el LLC y MW es de 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) por vía oral una vez al día.

### **Modificaciones de las dosis por reacciones adversas**

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

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

<b>Aparición de la toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis para LCM luego de la recuperación Dosis inicial: 560 mg</b>	<b>Modificación de la dosis para LLC y MW luego de la recuperación Dosis inicial: 420 mg</b>
Primera	Reanudar con 560 mg diarios	Reanudar con 420 mg diarios
Segunda	Reanudar con 420 mg diarios	Reanudar con 280 mg diarios
Tercera	Reanudar con 280 mg diarios	Reanudar con 140 mg diarios

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Cuarta

Suspender BRUNITIB

Suspender BRUNITIB

**Modificaciones de las dosis para usar con inhibidores de CYP3A**

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores fuertes o moderados de CYP3A y considerar agentes alternativos con una menor inhibición de la enzima.

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A que se deberían tomar de manera crónica (por ej., ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, boceprevir, telaprevir, nefazodona). Con la administración a corto plazo (tratamiento durante 7 días o menos) de inhibidores fuertes de CYP3A (por ej., antimicóticos y antibióticos), considerar la interrupción del tratamiento con BRUNITIB hasta que ya no sea necesario el inhibidor de CYP3A [ver *Interacciones Medicamentosas*].

En caso de administrar un inhibidor moderado de la enzima CYP3A, reducir la dosis de BRUNITIB a 140 mg (por ej., fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprevir, crizotinib, imatinib, verapamil, y ciprofloxacina) [ver *Interacciones Medicamentosas*].

Se recomienda monitorear de cerca a los pacientes que reciban concomitantemente inhibidores fuertes y moderados de CYP3A por signos de toxicidad por BRUNITIB.

**Modificaciones de las dosis para uso en insuficiencia hepática**

Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Evitar el uso de BRUNITIB en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh clase B y C) [ver *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología clínica*].

**Dosis omitida**

En caso de omitirse una dosis de BRUNITIB a la hora programada, se puede administrar la dosis tan pronto como sea posible ese mismo día, volviendo al horario preestablecido al día siguiente. No se debe recurrir a las cápsulas adicionales de BRUNITIB para compensar una omisión de dosis.

**CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****Hemorragias**

Han ocurrido eventos hemorrágicos mortales en pacientes tratados con Ibrutinib. Hasta el 6% de los pacientes sufrieron eventos hemorrágicos de Grado 3 o mayores (hematoma subdural, sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia posterior a la intervención). Los eventos hemorrágicos de cualquier grado, que incluyeron hematomas y petequias, ocurrieron en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Ibrutinib.

No se comprende bien el mecanismo de los eventos hemorrágicos.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Es posible que Ibrutinib aumente el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamientos antiplaquetarios o anticoagulantes.

Se debe considerar la relación beneficio-riesgo de la suspensión de ibrutinib durante al menos 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de intervención y los riesgos de hemorragia [ver Estudios clínicos].

**Infecciones**

Ocurrieron casos de infecciones mortales y no mortales con el tratamiento de Ibrutinib. Infecciones de Grado 3 o mayores ocurrieron en el 14% a 26% de los pacientes. Han ocurrido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Ibrutinib. Monitorear a los pacientes por fiebre e infecciones y evaluar inmediatamente.

**Citopenias**

Se informaron citopenias de Grado 3 o 4 emergentes al tratamiento, incluyendo neutropenia (rango 19 a 29%), trombocitopenia (rango, 5 a 17%) y anemia (rango, de 0 a 9%) en pacientes tratados con Ibrutinib. Monitorear hemogramas completos mensualmente.

**Fibrilación auricular**

Se produjeron casos de fibrilación auricular y aleteo auricular (rango de 6 a 9%) en pacientes tratados con Ibrutinib, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitorear clínicamente a los pacientes para detectar fibrilación auricular. Los pacientes que manifiesten síntomas arrítmicos (por ej., palpitaciones, mareos) o disnea de reciente aparición deben someterse a un ECG. Si la fibrilación auricular persiste, considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con Ibrutinib y la modificación de la dosis [ver Posología y modo de administración].

**Segundas neoplasias malignas primarias**

Se informaron otras neoplasias malignas (rango de 5% a 14%), incluyendo carcinomas (rango de 1 a 3%) en pacientes tratados con Ibrutinib. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel de tipo no melanoma (rango de 4 a 13%).

**Síndrome de lisis tumoral**

Se ha reportado con muy poca frecuencia síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con Ibrutinib. Monitorear a los pacientes de cerca y tomar las precauciones adecuadas en pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral (por ej.: alta carga tumoral).

**Toxicidad embriofetal**

De acuerdo con los hallazgos en animales, Ibrutinib puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Ibrutinib provocó malformaciones en ratas a exposiciones 14 veces superiores a los observados en pacientes con LCM y 20 veces superiores a los observados en pacientes con LLC o MW que recibieron la dosis de ibrutinib de 560 mg por día y de 420 mg por día, respectivamente. Se pudo observar también una reducción del peso fetal en casos de menor exposición. Debe advertirse a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman Ibrutinib y por 12 un mes después de finalizar la terapia. Si se usa

**PROYECTO DE PROSPECTO**

este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los posibles peligros que puede padecer el feto [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

**Hipertensión:**

Se produjo hipertensión (rango de 6 a 17%) en pacientes tratados con Ibrutinib con un tiempo medio de aparición de 4,5 meses (rango de 0,03 a 18,40 meses). Monitoree a los pacientes para determinar una nueva aparición de hipertensión o ante una hipertensión no controlada adecuadamente después de iniciar el tratamiento con Ibrutinib.

Ajustar los tratamientos antihipertensivos y/o iniciar el tratamiento con antihipertensivos en su caso.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el citocromo P450 3A de enzimas.

**Inhibidores de CYP3A**

En voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó 29 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  y 24 veces el AUC de ibrutinib. La dosis más alta de ibrutinib que se evaluó en ensayos clínicos fue de 12,5 mg/kg (dosis efectivas de 840 a 1400 mg) administrada durante 28 días con valores de AUC de una sola dosis de  $1445 \pm 869$  ng.h/ml, que es aproximadamente 50 % mayor al de las exposiciones de estado estacionario observado de la dosis más alta indicada (560 mg).

Evitar la administración concomitante de BRUNITIB con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Para los inhibidores potentes del CYP3A utilizados a corto plazo (por ej., antimicóticos y antibióticos durante 7 días o menos, por ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina), considerar la suspensión del tratamiento con BRUNITIB durante el uso de inhibidores. Evitar la administración simultánea de inhibidores potentes de manera crónica. Si se debe utilizar un inhibidor moderado CYP3A, reducir la dosis de BRUNITIB. Los pacientes que toman inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 simultáneamente al uso de BRUNITIB, deben ser monitoreados exhaustivamente a fin de determinar signos de toxicidad. [Ver *Posología y modo de administración*].

Evitar el pomelo y las naranjas de Sevilla durante el tratamiento BRUNITIB ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A [ver *Posología y modo de administración y Farmacología clínica*].

**Inductores de CYP3A**

La administración de BRUNITIB con rifampicina, un potente inductor de CYP3A, disminuyó en aproximadamente 13 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  y 10 veces el AUC de ibrutinib.

Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción de CYP3A [ver *Farmacología clínica*].

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**PROYECTO DE PROSPECTO****Embarazo**

## Embarazo

*Resumen de los riesgos*

BRUNITIB es un potente inhibidor de la quinasa, según los hallazgos en animales, puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

La administración por vía oral de Ibrutinib a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis con exposiciones de hasta 2-20 veces la dosis clínica de 420 a 560 mg diarios produjo toxicidad embriofetal incluyendo malformaciones. Si se utiliza BRUNITIB durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando BRUNITIB, se debe informar sobre el posible riesgo para el feto.

*Datos de animales*

Ibrutinib fue administrado por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Una dosis de 80 mg/kg/día de Ibrutinib se asoció con malformaciones viscerales (corazón y vasos grandes) y aumento de la pérdida post-implantación. La dosis de 80 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 14 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM y 20 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que reciben la dosis de 560 mg y 420 mg diarios, respectivamente. La dosis de 40 mg/kg/día o mayor de Ibrutinib se asoció con una disminución en el peso fetal. La dosis de 40 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 6 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM que reciben la dosis de 560 mg diarios.

Ibrutinib fue administrado oralmente a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis de 5, 15 y 45 mg/kg/día. La dosis de 15 mg/kg/día o mayor de Ibrutinib se asoció con variaciones esqueléticas (unión de las esternebras) y la dosis de 45 mg/kg/día se asoció a un incremento de la resorción y pérdida post-implantación. La dosis de 15 mg/kg/día en conejos es aproximadamente 2 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que reciben dosis de 560 and 420 mg diarios respectivamente.

**Madres lactantes**

No se sabe si ibrutinib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves de BRUNITIB en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRUNITIB en pacientes pediátricos.

**Uso geriátrico**

De los 552 pacientes en estudios clínicos con Ibrutinib el 69% tenía 65 años o más, mientras que el 24% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib sufrieron Neumonía de grado 3 o superior más frecuentemente. [Ver Estudios Clínicos]

**PROYECTO DE PROSPECTO****Insuficiencia hepática**

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a Ibrutinib. Luego de la administración de una sola dosis, el AUC de Ibrutinib aumentó 2,7, 8,2 y 9,8 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C), respecto a sujetos con función hepática normal. La seguridad de BRUNITIB no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

Monitoree los pacientes para detectar signos de toxicidad por BRUNITIB y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según corresponda. No se recomienda administrar BRUNITIB a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B y C) [ver *Posología y modo de administración y Farmacología clínica*].

**Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

Informar a las mujeres que eviten quedar embarazadas mientras toman BRUNITIB y hasta un mes después de la finalización del tratamiento. Ya que BRUNITIB puede causar daño fetal.

Aconsejar a los hombres que eviten tener un niño mientras reciben Ibrutinib y durante 1 mes después de la última dosis.

**Plasmaféresis**

Manejo de la hiperviscosidad en pacientes con WM puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con BRUNITIB. No se requieren modificaciones de la dosis de BRUNITIB

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hemorragias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Infecciones [ver *Advertencias y precauciones*].
- Citopenias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Fibrilación auricular [ver *Advertencias y precauciones*].
- Segundas neoplasias malignas primarias [ver *Advertencias y precauciones*].
- Síndrome de lisis tumoral [ver *Advertencias y precauciones*].
- Hipertensión [ver *Advertencias y precauciones*].

**Experiencia de estudios clínicos****Linfoma de células del manto**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en un ensayo clínico que incluyó 111 pacientes con LCM tratados previamente con 560 mg al día, durante un período medio de tratamiento de 8,3 meses.



**PROYECTO DE PROSPECTO**

Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias altas, náuseas, moretones, disnea, estreñimiento, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (véanse las Tablas 5 y 6). Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de grado 3 ó 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel. Se observaron casos de insuficiencias renales mortales y graves en el tratamiento con Ibrutinib. El 9% de los pacientes experimentó aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

En la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa  $\geq 10\%$  en el estudio de LCM(N = 111) que empleó 560 mg diarios de Ibrutinib como agente único.

**Tabla 5: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con linfoma de células del manto (N = 111)**

Grupo Sistémico	Término Preferido	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	51	5
	Náuseas	31	0
	Constipación	25	0
	Dolor Abdominal	24	5
	Vómitos	23	0
	Estomatitis	17	1
	Dispepsia	11	0
Infecciones e Infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	34	0
	Infección del tracto urinario	14	3
	Neumonía	14	7
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis	13	1
Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Pirexia	18	1
	Astenia	14	3
Trastornos de tejidos subcutáneos y de piel	Hematoma	30	0
	Sarpullido	25	3
	Petequias	11	0
Trastornos del Músculo Esquelético y del Tejido Conjuntivo	Dolor Muscular	37	1
	Espasmos musculares	14	0
	Artralgia	11	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	27	4
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
Trastornos metabólicos y de nutrición	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	12	4

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolores de cabeza	13	0

**Tabla 6: Disminución de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos emergentes al tratamiento en pacientes con tratamiento de LCM (N = 111)**

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

\* Basado en las mediciones de laboratorio y las reacciones adversas

Diez pacientes (9 %) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en el ensayo (N = 111). La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1,8 %). El 14% de los pacientes experimentó reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis.

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

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

### Leucemia linfocítica crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib de un solo grupo en un ensayo clínico abierto y dos ensayos clínicos aleatorios controlados en pacientes con LLC o Síndrome Linfocítico de Células Pequeñas (SLCP). El Estudio 1 incluyó a 48 pacientes con LLC tratados previamente, el Estudio 2 incluyó 391 pacientes con LLC o SLCP tratados previamente, que recibieron como agente único Ibrutinib vs Ofatumumab y el Estudio 3 incluyó 269 pacientes sometidos al tratamiento por primera vez asignados al azar de 65 años o mayores con LLC o SLCP que recibieron como único fármaco Ibrutinib o Clorambucilo.

Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en los Estudios 1, 2 y 3 en los pacientes con LLC/SLCP tratados con Ibrutinib ( $\geq 20\%$ ) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, dolor musculoesquelético, fatiga, hematomas, náuseas, erupción cutánea, fiebre y tos. De cuatro a diez por ciento de los pacientes que recibieron Ibrutinib en los estudios 1,

**PROYECTO DE PROSPECTO**

2 y 3 abandonaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, hematomas subdurales y fibrilación auricular (1% cada uno). Aproximadamente el 4% de los pacientes experimentó reacciones adversas que llevaron a reducir la dosis.

**Estudio 1**

En la Tabla 7 y la Tabla 8 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa  $\geq 10\%$  en el estudio de LLC (N = 48) que empleó 420 mg diarios de ibrutinib como único fármaco, con un duración media de 15,6 meses de tratamiento.

**Tabla 7: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con leucemia linfocítica crónica (N = 48) en el Estudio 1**

Grupo Sistémico	Término Preferido	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	63	4
	Náuseas	23	2
	Constipación	21	2
	Dolor Abdominal	21	0
	Vómitos	19	2
	Estomatitis	15	0
	Dispepsia	13	0
Infecciones e Infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	48	2
	Infección del tractourinario	10	0
	Neumonía	10	8
	Infecciones de la piel	17	6
	Sinusitis	21	6
Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	31	4
	Edema periférico	23	2
	Pirexia	25	0
	Astenia	13	4
	Escalofríos	13	0
Trastornos de tejidos subcutáneos y de piel	Hematoma	54	2
	Sarpullido	27	0
	Petequias	17	0
Trastornos del Músculo Esquelético y del Tejido Conjuntivo	Dolor Muscular	27	6
	Espasmos musculares	19	2
	Artralgia	23	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	10	4
	Tos	19	0
	Dolor Orofaringeo	15	0
Trastornos metabólicos y de nutrición	Disminución del apetito	17	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	21	0
	Dolores de cabeza	19	2

**PROYECTO DE PROSPECTO**

	<b>Neuropatía Periférica</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>Neoplasmas benignos, malignos, no especificados</b>	<b>Segundas Neoplasias*</b>	<b>10*</b>	<b>0</b>
<b>Lesiones traumáticas, Intoxicaciones, y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>Laceración</b>	<b>10</b>	<b>2</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	<b>Ansiedad</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
	<b>Insomnio</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	<b>Hipertensión</b>	<b>17</b>	<b>8</b>

\* Se produjo la muerte de un paciente debido a sarcoma histiocítico

**Tabla 8: Disminución de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos al tratamiento emergente en pacientes con LLC (N = 48)**

	<b>Porcentaje de pacientes (N=48)</b>	
	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado 3 ó 4 (%)</b>
Disminución de las plaquetas	71	10
Disminución de los neutrófilos	54	27
Disminución de la hemoglobina	44	0

\* Basado en mediciones de laboratorio según criterio IWCLL ( siglas en inglés para Taller Internacional de LLC) y reacciones adversas.

### Estudio 2

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 9 y 10 reflejan la exposición de Ibrutinib con una media de duración de 8,6 meses y la exposición a Ofatumumab con una media de duración de 5,3 meses en el Estudio 2.

**Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y al menos una mejora del 2% en los tratados con Ibrutinib en el Estudio 2**

<b>Clasificación por sistema y órgano - Término RAD (reacción adversa a la droga medicamento)</b>	<b>Ibrutinib (N=195)</b>		<b>Ofatumumab(N=191)</b>	
	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado 3 ó 4 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado 3 ó 4 (%)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	48	4	18	2
Náusea	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Constipación	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga	28	2	30	2
Pirexia	24	2	15	1

**PROYECTO DE PROSPECTO**

<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias altas	16	1	11	2
Neumonía*	15	10	13	9
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Sarpullido*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Contusión	11	0	3	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	10	0	3	0

Los pacientes con eventos múltiples para un Evento Adverso determinado se cuentan una sola vez por cada evento adverso.

La clasificación por sistema y órgano y los eventos adversos individuales se clasifican en un orden descendente de frecuencia en el grupo de Ibrutinib.

\* Incluye múltiples Eventos adversos

**Tabla 10: Disminución de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos emergentes al tratamiento en pacientes con tratamiento\* en el Estudio 2**

	BRUNITIB (n=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de los neutrófilos	51	23	57	26

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Disminución de las plaquetas	52	5	45	10
Disminución de la hemoglobina	36	0	21	0

\* Basado en mediciones de laboratorio según criterio IWCLL ( siglas en inglés para Taller Internacional de LLC) y reacciones adversas.

**Estudio 3**

Las reacciones adversas que se describen en la tabla 11 reflejan la exposición de Ibrutinib con una duración media de 17,4 meses, la media de exposición al Clorambucilo fue de 7,1 meses en Estudio 3.

**Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y al menos una mejora del 2% en los tratados con Ibrutinib en el Estudio 3**

Clasificación por sistema y órgano - Término RAD (reacción adversa a la droga medicamento)	Ibrutinib (N=135)		Clorambucilo (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	42	4	17	0
Estomatitis*	14	1	4	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	17	0	5	0
Aumento del lagrimeo	13	0	6	0
Visión Borrosa	13	0	8	0
Pérdida de la agudeza visual	11	0	2	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	7	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Infección de la piel*	15	2	3	1
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	22	0	15	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema Periférico	19	1	9	0
Pirexia	17	0	14	2
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión*	14	4	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	12	1	10	2

Los pacientes con eventos múltiples para un Evento adverso determinado se cuentan una sola vez por cada evento adverso.

La clasificación por sistema y órgano y los eventos adversos individuales se clasifican en un orden descendente de frecuencia en el grupo de Ibrutinib.

\*Incluye múltiples Eventos adversos

### Macroglobulinemia de Waldenström

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en un estudio clínico abierto que incluyó a 63 pacientes con tratamiento previo por MW.

Las reacciones adversas más comunes en el estudio de MW ( $\geq 20\%$ ) fueron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, erupción, náuseas, espasmos musculares y fatiga.

El seis por ciento de los pacientes que recibieron Ibrutinib en el estudio de MW interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos. En el 11% de los pacientes se produjeron eventos adversos que dieron lugar a una reducción de la dosis. Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio descritas a continuación en las Tablas 12 y 13 reflejan la exposición a Ibrutinib con una duración media de 11,7 meses en el estudio de MW.

**Tabla 12: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (N=63)**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Grupo Sistémico	Término Preferido	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	37	0
	Náuseas	21	0
	Estomatitis*	16	0
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	13	0
Trastornos de tejidos subcutáneos y de piel	Sarpullido*	22	0
	Hematomas*	16	0
	Prurito	11	0
Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	21	0
Trastornos del Músculo Esquelético y del Tejido Conjuntivo	Espasmos musculares	21	0
	Artropatía	13	0
Infecciones e Infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sinusitis	19	0
	Neumonía*	14	6
	Infección de la piel*	14	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	19	0
	Tos	13	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolores de cabeza	13	0
Neoplasmas benignos, malignos, no especificados	Cáncer de Piel*	11	0

La clasificación por sistema y órgano y los eventos adversos individuales se clasifican en un orden descendente de frecuencia.

\* Incluye múltiples Eventos adversos.

**Tabla 13: Disminución de hemoglobina, plaquetas o neutrófilos emergentes al tratamiento en pacientes con MW (N = 63)**

	Porcentaje de pacientes (N=63)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de las plaquetas	43	13
Disminución de los neutrófilos	44	19
Disminución de la hemoglobina	13	8

\* Basado en las mediciones de laboratorio.



**PROYECTO DE PROSPECTO****Reacciones Adversas adicionales importantes**

Se produjo diarrea de cualquier grado a una tasa de 47% (rango 37% a 63%) en los pacientes tratados con Ibrutinib. Ocurrió diarrea de Grado 2 en un 9% (rango 3% a 15%) y de Grado 3 en un 4% (rango, 0 a 5%) de los pacientes tratados con Ibrutinib. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de cualquier tipo de diarrea fue de 8 días (rango, 0 a 627), de Grado 2 fue de 28 días (rango de 1 a 540) y de Grado 3 fue de 77 días (rango, 3 a 627). De los pacientes que informaron de la diarrea, el 83% tenía una resolución completa, 2% tuvieron una mejoría parcial y el 15% no tenía ninguna mejoría informada en el momento de su análisis. El tiempo medio desde el inicio a la resolución o mejora de la diarrea de cualquier grado fue de 5 días (rango, 1 a 408), y fue similar para los Grados 2 y 3. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron Ibrutinib debido a la diarrea.

**Molestia visual**

Se observó visión borrosa y disminución de la agudeza visual de cualquier grado en el 11% de los pacientes tratados con Ibrutinib (10% Grado 1, 1% Grado 2). La mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 92 días (rango, 1 a 414 días). De los pacientes con alteración de la visión, el 58% tenía una resolución completa y el 42% no tenía ninguna mejoría informada al momento de su análisis. El tiempo medio desde el inicio hasta la resolución o mejoría fue de 29 días (rango, 1 hasta 202 días).

**Datos posteriores a la comercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de Ibrutinib posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga. Reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock anafiláctico (mortal), urticaria y angioedema han sido reportadas.

También se han reportado toxicidades hepáticas graves, como insuficiencia hepática.

**SOBREDOSIS**

No hay experiencia específica en el tratamiento de la sobredosis con ibrutinib en los pacientes. Un sujeto sano experimentó aumento de las enzimas hepáticas (AST y ALT) de Grado 4 reversible después de una dosis de 1680 mg. Controlar a los pacientes que ingieren más de la dosis recomendada y proporcionar 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

**PRESENTACIÓN**

Las cápsulas se encuentran disponibles en envases conteniendo 90 cápsulas y 120 cápsulas.

**PROYECTO DE PROSPECTO****CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar los frascos de 20°C a 25° C. se permiten oscilaciones entre 15°C a 30°C. Se recomienda conservar en el envase original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA  
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

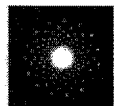
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica.



LABORATORIO  
**VARIFARMA**  
S.A.



GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9



CASAIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

BRUNITIB

IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Fórmula cuali-cuantitativa**

Cada comprimido contiene:

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib	140 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina pH112	185,5 mg
Croscarmelosa sódica	14,0 mg
Lauril sulfato de sodio	7,0 mg
Estearato de Magnesio	3,5 mg

La cápsula está compuesta por Colorante FD&C Rojo 05 (CI 14720) 0.0029 mg, Colorante Azul Brillante 0.0171 mg, Dióxido de Titanio 0.8082 mg y Gelatina 112.754 mg.

Lote:

Vencimiento:

**Condición de almacenamiento**

Almacenar los frascos de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C. Se recomienda conservar en el envase original.

**Elaborado en:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica.



GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.  
30-68266770-9



CASAIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**BRUNITIB**

**IBRUTINIB 140 mg**

Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Fórmula cuali-cuantitativa**

Cada comprimido contiene:

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

Ibrutinib	140 mg
Excipientes:	
Celulosa Microcristalina pH112	185,5 mg
Croscarmelosa sódica	14,0 mg
Lauril sulfato de sodio	7,0 mg
Estearato de Magnesio	3,5 mg

La cápsula está compuesta por Colorante FD&C Rojo 05 (CI 14720) 0.0029 mg, Colorante Azul Brillante 0.0171 mg, Dióxido de Titanio 0.8082 mg y Gelatina 112.754 mg.

**Presentación**

Envase conteniendo 90 y 120 cápsulas

Lote:

Vencimiento:

**Condición de almacenamiento**

Almacenar los frascos de 20°C a 25°C. Se permiten oscilaciones entre 15°C y 30°C. Se recomienda conservar en el envase original.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado No:

**Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.**

**Elaborado en:**

**Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica.



*firma  
Digital*

GOSIS Silvina Ana  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma SA  
30-68266770-9



*firma  
Digital*

CASAIIS Fernando Ariel  
APODERADO  
LABORATORIO VARIFARMA SA  
30682667709



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



22 de octubre de 2018

**DISPOSICIÓN N° 1057**

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

**CERTIFICADO N° 58845**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000122-16-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

654171

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 2

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.508, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelen  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 19 DE OCTUBRE DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 1057**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58845**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BRUNITIB®

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  
(C1087AA1), CABA

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





porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
IBRUTINIB 140 mg

<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 112) 185,5 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 14 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg POLVO
COLORANTE FD&C ROJO 05(CI 14720) 0,0029 mg CÁPSULA
AZUL BRILLANTE 0,0171 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,8082 mg CÁPSULA
GELATINA 112,754 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 90 Y 120 CAPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CONTIENE :UN FRASCO PEAD CON TAPA

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: SE PERMITEN OSCILACIONES ENTRE 15°C A 30°C. SE RECOMIENDA CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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



Código ATC: L01XE27

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Linfoma de células del manto Está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto, quienes han recibido al menos una terapia previa. Leucemia linfocítica crónica Está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p Está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica, con delección del cromosoma 17p. Macroglobulinemia de Waldenström BRUNITIB está indicado para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (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 VARIFARMA S.A.	418/10 8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	418 8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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 VARIFARMA S. A.	418 8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	-------------	---------------------------------	-----------------------------	------------------------

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000122-16-4



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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