República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021048754 DE 2 de Noviembre de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20191257332 del 20/12/2019, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, solicitó concesión del registro sanitario para IMPORTAR y VENDER el producto IMBRUVICA® 420 mg TABLETAS RECUBIERTAS, a favor de JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en Bogotá D.C., de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica, farmacéutica y legal de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración.
- Información para prescribir versión 11-may-2019 e inserto versión versión 11-may-2019.

Que revisada la documentación allegada, este Despacho solicitó mediante Auto No. 2020015017 del 24/11/2020, el cumplimiento de requerimientos relacionados con la información farmacológica, estudio de bioequivalencia, buenas prácticas de manufactura, presentaciones comerciales, materias primas, producto terminado, estudios de estabilidad, inserto, IUM y artes de material de envase y empaque.

Que mediante radicado No. 20201252092 del 24/12/2020, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante escrito No. 20211009138 del 22/01/2021, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, presentó anexo al expediente allegando cromatogramas de los estudios CLL1018 y CLL1019, traducción del certificado de análisis del laurilsulfato de sodio, declaración de solventes residuales, cromatogramas del estudio de estabilidad.

Que mediante escrito No. 20211029175 del 19/02/2021, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, presentó anexo al expediente allegando formato de evaluación farmacológica, IPP e inserto.

Que mediante escrito No. 20211095834 del 18/05/2021, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, presentó anexo al expediente allegando aclaración del certificado de solventes residuales, el inserto e IPP y los IUM.

Que mediante escrito No. 20211203981 del 06/10/2021, el Señor Carlos Andrés Alvarado Villafradez, actuando en calidad de representante legal de JANSSEN CILAG S.A, presentó alcance a la respuesta del auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20191257332 del 20/12/2019, radicado No. 20201252092 del 24/12/2021, radicado No. 20211009138 del 22/01/2021, radicado No. 20211029175 del 19/02/2021, radicado No. 20211095834 del 18/05/2021 y No. 20211203981 de 06/10/2021, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 18 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2., recomendó aprobar la evaluación farmacológica, el estudio de bioequivalencia del producto fabricado por CILAG AG Suiza, el inserto CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la información para prescribir CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es para el producto en mención.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021048754 DE 2 de Noviembre de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

Que el fabricante CILAG AG con domicilio en HOCHSTRASSE 201, CH-8200 SCHAFFHAUSEN, Suiza, cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para la fabricación del producto conforme indica el certificado No. 18-0555 de 12/03/2018 emitido por la Agencia Sanitaria Swissmedic, con una vigencia hasta el 30/11/2020. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31/12/2021, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.

Que JANSSEN-CILAG SPA con domicilio en Via C. Janssen, Loc. Borgo S. Michele, 04100 Latina, Italia, cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para el acondicionamiento secundario de medicamentos no estériles, conforme indica el certificado No. IT/184/H/2018, emitido por la Agencia Italiana ALFA, con una vigencia hasta el 18/05/2021. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31/12/2021, debido a las restricciones causadas por la pandemia del COVID-19.

Que OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA con domicilio en la Carrera 69 No. 21 – 63 Bodega 1 y 6 de Bogotá D.C., cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y sellado: termosellado y electrosellado) de medicamentos no estériles, que requieren y no requieren áreas especiales de manufactura en todas las formas farmacéuticas, conforme indica la Resolución No. 2021023407 del 15/06/2021 emitida por el INVIMA con una vigencia hasta el 12/07/2024.

Que OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA con domicilio en la Calle 20 No. 68C-65 de Bogotá D.C., cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para el acondicionamiento secundario (etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, sellado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers) de medicamentos no estériles con base en principios activos antineoplásicos, en todas las formas farmacéuticas que requieran y no requieran cadena de frío, conforme indica la Resolución No. 2020004689 del 10/02/2020 emitida por el INVIMA con una vigencia hasta el 22/04/2023.

Que el interesado allegado certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca IMBRUVICA®, cuyo titular es JOHNSON & JOHNSON en Estados Unidos, quien concedió a JANSSEN CILAG S.A autorización para el uso de dicha marca, clasificada en la clase No. 5 de Productos Farmacéuticos y vigente hasta el 23 de abril de 2024.

Que los artes de material de envase y empaque (aluminio del blister, sobre tipo billetera y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211203981 del 06/10/2021 (folios 1682 - 1686) para las presentaciones comerciales y muestra médica, cumplen con lo establecido en el Artículo 74 y 76 del Decreto 677 de 1995 y Decreto 843 de 2016.

Que el inserto versión CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la información para prescribir CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es, allegados mediante radicado 20211095834 del 18/05/2021 (folios 8 - 61), se ajustan al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta No. 18 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2. y la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad allegados para el medicamento, fueron realizados sobre el producto elaborado por CILAG AG con domicilio en HOCHSTRASSE 201, CH-8200 SCHAFFHAUSEN, Suiza, en el material de envase: blíster PVC / PCTFE transparente –Aluminio, los cuales soportan un tiempo de vida útil de dos (2) años a condiciones de almacenamiento de 30 ± 2°C y 75 ± 5% HR.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2106 de 2019 y demás normas que lo modifican; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021048754 DE 2 de Noviembre de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto IMBRUVICA® 420 mg TABLETAS RECUBIERTAS a favor de JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en Bogotá D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 18 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2.

ARTICULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	IMBRUVICA® 420 mg TABLETAS RECUBIERTAS
IUM DE SEGUNDO NIVEL:	1I1036101000
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2021M-0020453**
TIPO DE REGISTRO:	Importar y vender.
TITULAR:	JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en la Avenida Calle 26 No. 69 – 76, Edificio Elemento, Torre 2, Piso 7 en Bogotá D.C.
FABRICANTE:	CILAG AG con domicilio en HOCHSTRASSE 201, CH-8200 SCHAFFHAUSEN, Suiza.
ACONDICIONADOR SECUNDARIO:	JANSSEN-CILAG SPA con domicilio en Via C. Janssen, LOC. Borgo S. Michele, 04100 Latina, Italia. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA con domicilio en la Carrera 69 No. 21 – 63 Bodega 1 y 6 de Bogotá D.C. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA – OPEN MARKET LTDA con domicilio en la Calle 20 No. 68C-65 de Bogotá D.C.
IMPORTADOR:	JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en la Avenida Calle 26 No. 69 – 76, Edificio Elemento, Torre 2, Piso 7 de Bogotá D.C.
CONDICIÓN DE VENTA:	Con fórmula médica.
FORMA FARMACEUTICA:	Tableta recubierta.
VIA ADMINISTRACIÓN:	Oral.
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada tableta recubierta contiene IBRUTINIB 420 mg.
PRESENT. COMERCIAL:	1I1036101000100: IBRUTINIB 420,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (IMBRUVICA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 30. Caja plegadiza x 30 tabletas recubiertas contenidas en tres sobres tipo billetera con 10 tabletas recubiertas en un blíster PVC / PCTFE transparente –Aluminio cada uno. 1I1036101000101: IBRUTINIB 420,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (IMBRUVICA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 28. Caja x 28 tabletas recubiertas contenidas en dos sobres tipo billetera con 14 tabletas recubiertas en un blíster PVC / PCTFE transparente –Aluminio cada uno.
MUESTRA MÉDICA:	1I1036101000102: IBRUTINIB 420,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (IMBRUVICA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 28. Caja x 28 tabletas recubiertas contenidas en dos sobres tipo billetera con 14 tabletas recubiertas en un blíster PVC / PCTFE transparente –Aluminio cada uno. 1I1036101000103: IBRUTINIB 420,0000 mg TABLETAS DE LIBERACION NO MODIFICADA ORAL (IMBRUVICA) TABLETA 1,0000U / CAJA X 30. Caja plegadiza x 30 tabletas recubiertas contenidas en tres sobres tipo billetera con 10 tabletas recubiertas en un blíster PVC / PCTFE transparente –Aluminio cada uno.
INDICACIONES:	<u>Linfoma de células del manto (LCM)</u> IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa. <u>Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP).</u> IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

Linfoma de zona marginal (LZM)
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)
IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

CONTRAINDICACIONES PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Contraindicaciones:
IMBRUVICA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su fórmula.

Precauciones y Advertencias:

Accidentes cerebrovasculares
Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, algunos de ellos con desenlace mortal, con el uso de ibrutinib, en pacientes con y sin fibrilación auricular o hipertensión arterial concomitantes. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ibrutinib hasta la aparición de las enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central fue de varios meses en la mayoría de los casos (más de 1 mes en el 78 % y más de 6 meses en el 44 % de los casos), lo que implica la necesidad de vigilar periódicamente a los pacientes.

Eventos relacionados con sangrado
Se han reportado eventos de sangrado en pacientes tratados con IMBRUVICA®, con o sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos de sangrado menores tales como contusiones, epistaxis y petequias y eventos de sangrado mayores, algunos mortales, incluyendo sangrado gastrointestinal, hemorragia intracraneal y hematuria. Se observaron los efectos inhibitorios de ibrutinib en la agregación plaquetaria inducida por colágeno en un estudio in vitro de la función plaquetaria. El uso concomitante de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios con IMBRUVICA® incrementa el riesgo de un sangrado mayor. Se observó un mayor riesgo de sangrado mayor con los agentes anticoagulantes que con los agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia con anticoagulantes o antiplaquetarios cuando se coadministra con IMBRUVICA®. Monitorear los signos y síntomas del sangrado.
Se deben evitar los suplementos como el aceite de pescado y la vitamina E.

El tratamiento con IMBRUVICA® se debe suspender por lo menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de la hemorragia.
No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

Leucostasis

Se han reportado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Un número elevado de linfocitos circulantes (> 400000/mcL) puede incrementar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de IMBRUVICA®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citoreducción, según esté indicado.

Infecciones
Se observaron infecciones (incluyendo sepsis, infecciones bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. Considerar la profilaxis de acuerdo con el estándar de cuidado en pacientes que están en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reactivación de hepatitis B en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se han producido casos de hepatitis E, que puede ser crónica, en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Se debe monitorizar los signos y síntomas de los pacientes (como fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, vómitos, ictericia y pruebas de función hepática anormales) y se debe aplicar medidas terapéuticas según esté indicado.

Citopenias
Se reportaron citopenias de grado 3 o 4 aparecidas durante el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear mensualmente el hemograma completo.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)
Se han reportado casos de EPI en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI en los pacientes. Si los síntomas se desarrollan, interrumpir el tratamiento con IMBRUVICA® y manejar adecuadamente la EPI. Si los síntomas persisten, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y seguir las guías de modificación de la dosis.

Arritmias cardiacas
Se ha reportado fibrilación auricular, aleteo o flutter auricular y casos de taquiarritmia ventricular incluyendo algunos casos fatales en pacientes tratados con IMBRUVICA®, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de arritmia cardiaca. Monitorear a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar arritmia cardiaca. Se debe evaluar clínicamente, y si está indicado, realizar un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo, palpitaciones, mareos, síncope, malestar en el pecho o aparición reciente de disnea). En el caso de arritmias cardiacas persistentes, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con IMBRUVICA® y siga las guías de modificación de la dosis.

Síndrome de lisis tumoral
Se ha reportado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con IMBRUVICA®. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y tomar las precauciones adecuadas.

Cáncer de piel distinto del melanoma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El cáncer de piel distinto del melanoma ha ocurrido en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Monitorear en los pacientes la aparición de cáncer de piel distinto del melanoma.

Hipertensión arterial
Ocurrió hipertensión en pacientes tratados con IMBRUVICA®. Controlar regularmente la presión arterial en pacientes tratados con IMBRUVICA® e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con IMBRUVICA® según corresponda.

Prolongación de intervalo PR
IMBRUVICA® ocasiona prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (ECG) dependiente de la dosis y concentración del medicamento. Se debe tener precaución en pacientes con anormalidades del sistema de conducción pre-existentes (por ejemplo, bloqueo AV de segundo y tercer grado o bloqueo sinoauricular) o con antecedentes de alteraciones del ritmo (por ejemplo, taquiarritmia).

Diarrea
En análisis de seguridad por grupos, la diarrea ocurrió aproximadamente en la mitad de los pacientes con neoplasias de células B tratados con IMBRUVICA®, y grado 3 o 4 ocurrió en el 3% de los pacientes. En un estudio con 42 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónica (EICHc) tratados con IMBRUVICA®, el 36% de los pacientes presentaron diarrea y de estos el 10% fue de grado 3 o 4. Se recomienda mantener una correcta hidratación, administrando abundantes líquidos y electrolitos con tratamiento antidiarreico según sea necesario y según criterio médico.

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

REACCIONES ADVERSAS: En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados, en cuanto a su causa, con el uso de ibrutinib, basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre acontecimientos adversos. No se puede determinar con fiabilidad una relación causal con ibrutinib en casos individuales. Además, debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observados en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios integrados en pacientes con neoplasia maligna de célula B

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en tres estudios de fase 2 (PCYC- 1102-CA, PCYC-1104-CA y PCYC-1118E) y siete estudios de fase 3 (PCYC-1112-CA, PCYC-1115-CA, CLL3001, PCYC-1130-CA, MCL3001, PCYC-1127-CA y E1912) que incluyeron 1552 pacientes con neoplasias malignas de la célula B. Los pacientes recibieron IMBRUVICA® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B (≥ 20%) fueron diarrea, neutropenia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, hemorragia (por ejemplo, hematomas), trombocitopenia, náuseas, pirexia, artralgia e infección del tracto respiratorio superior.

Las reacciones adversas más frecuentes de Grado 3/4 (≥ 5%) fueron: neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, neumonía e hipertensión.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de célula B (n = 1552)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratoriosuperior	20	1
	Infección de la piel*	15	3
	Neumonía*†	14	8
	Sinusitis*	10	1
	Infección del tracto urinario	9	2
	Sepsis*†	4	3
Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos)	Cáncer de piel distinto del melanoma*	6	1
	Carcinoma de células basales	4	<1
	Carcinoma de células escamosas	2	<1
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia*	38	29
	Trombocitopenia*	32	9
	Linfocitosis*	19	14
	Leucocitosis	5	4
	Neutropenia febril	4	4
	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperuricemia	10	1
	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	19	1
	Mareos	12	< 1
Trastornos oculares	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	7	4
Trastornos vasculares	Hemorragia*†	32	1
	Hematomas*	25	1
	Epistaxis	8	<1
	Petequias	6	0
	Hematoma subdural†	1	<1
	Hipertensión*	18	8
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	42	3
	Náuseas	28	1
	Estreñimiento	16	<1
	Vómitos	14	1
	Estomatitis*	14	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	35	3
	Eritema	2	0
	Urticaria	1	<1
	Angioedema	<1	<1

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	37	3
	Artralgia	20	2
	Espasmos musculares	14	<1
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Pirexia	22	1
	Edema periférico	18	1
Investigaciones	Creatinina Sanguínea incrementada	11	<1

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.
† Incluye eventos con resultado fatal.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas
De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA® con neoplasia maligna de la célula B, el 6% discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento incluyeron neumonía, fibrilación auricular, y trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, erupción cutánea y artralgia.
Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en el 8% de los pacientes.

Leucostasis
Se han observado casos aislados de leucostasis (ver sección Advertencias y precauciones).

Ancianos
De los 1552 pacientes tratados con IMBRUVICA®, el 52% tenía 65 años de edad o más. Se produjo con más frecuencia neumonía de grado 3 o mayor (≥5%) entre los pacientes ancianos tratados con IMBRUVICA® (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 5% de los pacientes < 65 años de edad) y trombocitopenia (12% de los pacientes ≥ 65 años de edad frente al 6% de los pacientes < 65 años de edad).

Linfoma de la zona marginal
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 63 pacientes con LZM que recibieron al menos una terapia previa.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de LZM (≥ 20%) fueron fatiga, diarrea, hematomas, dolor musculoesquelético, anemia, hemorragia, erupción cutánea, náuseas, trombocitopenia, artralgia, edema periférico, tos, disnea e infección del tracto respiratorio superior.

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas
El trece por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de LZM discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 2 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 11.6 meses en el estudio de LZM.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes con LZM tratados con 560 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1121 (N = 63)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Anemia	33	14
	Trombocitopenia*	25	2
	Neutropenia*	8	8
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalemia	13	0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	16	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
Trastornos vasculares	Hemorragia*	30	0
	Hipertensión*	14	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinicos	Tos	22	2
	Disnea	21	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Estreñimiento	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgias	24	2
	Espasmos musculares	19	3
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® en un estudio clínico abierto que incluyó 42 pacientes con EICHc después del fracaso de la terapia con corticoesteroides de primera línea y que requirieron terapia adicional.

Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia en el estudio de EICHc (≥ 20%) fueron fatiga, hematomas, diarrea, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia y neumonía. Se presentó fibrilación auricular de Grado 3 en un paciente (2%).

Discontinuación y reducción de la dosis debido a las reacciones adversas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El veinticuatro por ciento de los pacientes que recibieron IMBRUVICA® en el ensayo de EICHc discontinuó el tratamiento debido a las reacciones adversas. Las reacciones adversas que condujeron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 26% de los pacientes.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 a continuación reflejan la exposición a IMBRUVICA® con una mediana de la duración de 4.4 meses en el estudio de EICHc.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes con EICHc tratados con 420 mg de IMBRUVICA®- Estudio 1129 (N = 42)

Sistema de clasificación de órgano	Reacciones adversas	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	10
	Infección del tracto respiratorio superior	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalemia	12	7
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Estreñimiento	12	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Lesiones, intoxicación y problemas en el procedimiento	Caída	17	0

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad del tratamiento a largo plazo con IMBRUVICA® durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLCP sin tratamiento previo n = 162, LLC/LLCP refractaria/con recaídas n = 646, LCM refractaria/con recaídas n = 370 y MW n= 106). La mediana de la duración del tratamiento para LLC/LLCP fue 51 meses (rango, 0.2 a 98 meses) y el 70% y 52% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para LCM fue 11 meses (rango, 0 a 87 meses) y el 31% y 17% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para MW fue 47 meses (rango, 0.3 a 61 meses) y el 78% y 46% de los pacientes recibieron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

tratamiento durante más de 2 años y 4 años, respectivamente. El perfil de seguridad general conocido de los pacientes expuestos a IMBRUVICA® se mantuvo constante, excepto una prevalencia creciente de hipertensión, sin que se hayan identificado nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o mayor fue 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global para el período de 5 años fue 11%.

Datos de post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 4). Debido a que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible realizar estimaciones confiables sobre la frecuencia, ni determinar una relación causal de la exposición al fármaco. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente	≥ 1/10 (≥10%)
Frecuente	≥ 1/100 y < 1/10 (≥1% y < 10%)
Poco frecuente	≥ 1/1000 y < 1/100 (≥0.1% y < 1%)
Rara	≥ 1/10000 y < 1/1000 (≥0.01% y < 0.1%)
Muy rara	< 1/10000, incluyendo los reportes aislados (< 0.01%).
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 4, las reacciones adversas se describen considerando la categoría de la frecuencia basada en las tasas de reportes espontáneos, cuando se conozcan.

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización por categoría de frecuencia estimadas a partir de tasas de reportes espontáneos

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos cardiacos	
Taquiarritmias ventriculares*†	Frecuente
Insuficiencia cardiaca*†	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	
Enfermedad pulmonar intersticial*†	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Síndrome de lisis tumoral	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	
Insuficiencia hepática*†	Poco frecuente
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Angioedema	Muy rara
Eritema	Muy rara
Onicoclasia	Poco frecuente
Paniculitis*	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara
Urticaria	Muy rara
Dermatosis neutrofílica*	Rara
Trastornos del sistema nervioso	
Neuropatía periférica*	Poco frecuente
Accidente cerebrovascular†	Poco frecuente
Ataque isquémico transitorio	Rara
Accidente cerebrovascular isquémico†	Rara

*Incluye términos múltiples de reacciones adversas.
† Incluye eventos con resultado fatal.

INTERACCIONES:

Ibrutinib se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Agentes que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ibrutinib.
El uso concomitante de IMBRUVICA® y fármacos que inhiben de forma moderada o potente el CYP3A puede incrementar la exposición a ibrutinib y los inhibidores potentes deberían ser evitados.

Inhibidores potentes del CYP3A
La coadministración del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, en 18 sujetos sanos, incrementó la exposición ($C_{máx}$ y $AUC_{0\text{-último}}$) a ibrutinib en 29 y 24 veces, respectivamente. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co-administración de voriconazol incrementó la C_{max} y el AUC en 6.7 veces y 5.7 veces respectivamente. En estudios clínicos, la exposición máxima observada (AUC) a ibrutinib fue ≤ 2 veces en 37 pacientes tratados con inhibidores leves o moderados del CYP3A, en comparación con la exposición a ibrutinib en 76 pacientes que no fueron tratados concomitantemente con los inhibidores del CYP3A. Los datos de seguridad clínica en 66 pacientes tratados con inhibidores moderados (n = 47) o potentes (n = 19) del CYP3A no reveló incrementos significativos en las toxicidades. Se puede usar concomitantemente voriconazol y posaconazol con IMBRUVICA® según las dosis recomendadas en la tabla a continuación. Todos los otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat) se deberían evitar y se debería considerar una alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A, ver las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

Inhibidores moderados y leves de CYP3A
En pacientes con neoplasias malignas de célula B, la co- administración de eritromicina, inhibidor del CYP3A, incrementó la Cmax y el AUC en 3.4 veces y 3.0 veces respectivamente. Si está indicado un inhibidor moderado del CYP3A (por ejemplo, fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona), reducir la dosis de IMBRUVICA® según las modificaciones de la dosis recomendada en la tabla a continuación.

No se requiere un ajuste de la dosis en combinación con inhibidores leves. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad y siga las guías de modificación de la dosis según necesidad. Durante el tratamiento con IMBRUVICA®, evite el consumo de toronjas y naranja amarga ya que contienen inhibidores moderados de la enzima CYP3A (ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Las modificaciones de la dosis recomendada se describen a continuación:

Población de pacientes	Fármaco co-administrado	Dosis recomendada de IMBRUVICA® el tiempo que dure el uso del inhibidor[a]
Neoplasias malignas de célula B	▪ Inhibidores leves del CYP3A	420 mg o 560 mg una vez al día por indicación. No se requiere ajustar la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	▪ Inhibidores moderados del CYP3A	280 mg una vez al día.
	▪ Voriconazol ▪ Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día.	140 mg una vez al día.
	▪ Otros inhibidores potentes del CYP3A ▪ Posaconazol a dosis altas[b]	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.
Enfermedad de injerto contra huésped crónica	▪ Inhibidores leves del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	▪ Inhibidores moderados del CYP3A	420 mg una vez al día. No se requiere ajustar la dosis.
	▪ Voriconazol ▪ Posaconazol a dosis menores o iguales a 200 mg en suspensión dos veces al día.	280 mg una vez al día.
	▪ Posaconazol a dosis altas[b]	140 mg una vez al día.
	▪ Otros inhibidores potentes del CYP3A	Evitar el uso concomitante y considerar alternativa con menor potencial inhibitorio del CYP3A. Si estos inhibidores serán utilizados a corto plazo (como anti-infecciosos por siete días o menos), interrumpir IMBRUVICA®. Si el beneficio es mayor que el riesgo, y se requiere dosificación a largo plazo con un inhibidor del CYP3A (más de siete días) reducir la dosis de IMBRUVICA® a 140 mg una vez al día el tiempo que dure el uso del inhibidor.

[a]Monitorizar las reacciones adversas adversas a IMBRUVICA® e interrumpir o modificar la dosis según lo recomendado (ver sección Posología y administración)
[b]Posaconazol a dosis altas (posaconazol suspensión 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día, posaconazol inyección IV 300 mg una vez al día, posaconazol tableta de liberación retardada 300 mg una vez al día).

Después de la descontinuación de un inhibidor del CYP3A, reanudar la dosis previa de IMBRUVICA® (ver sección Posología y administración).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ibrutinib
La administración de IMBRUVICA® con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de ibrutinib hasta en un 90%.
Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, rifampina, fenitoína y hierba de San Juan). Considerar agentes alternativos con menor inducción del CYP3A.

Fármacos que pueden incrementar sus concentraciones plasmáticas por acción de ibrutinib
Los estudios in vitro han indicado que ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 y no muestra inhibición del CYP450 dependiente del tiempo. El metabolito dihidrodiol de ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Ibrutinib y el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

metabolito dihidrodiol son a lo mucho inductores débiles de la isoenzima CYP450 in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacción farmacológica en pacientes con neoplasias malignas de células B, una sola dosis de 560 mg de ibrutinib no tuvo un efecto clínicamente significativo en la exposición del sustrato de CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con 560 mg de ibrutinib al día no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni en el sustrato de CYP2B6 bupropión.

Los estudios in vitro indicaron que ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiol y otros metabolitos son sustratos de la P-gp. Ibrutinib es un inhibidor leve de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). No se espera que ibrutinib tenga interacciones fármaco-fármaco sistémicas con sustratos de la P-gp. Sin embargo, no se puede excluir que ibrutinib podría inhibir la P-gp intestinal y la BCRP después de una dosis terapéutica. No se cuenta con datos clínicos disponibles. Para minimizar la interacción potencial en el tracto gastrointestinal, se debe tomar sustratos de la P- gp con estrecho rango terapéutico o sustratos de la BCRP, como la digoxina o el metotrexato, por lo menos 6 horas antes o después de tomar IMBRUVICA®. Ibrutinib también puede inhibir a la BCRP sistemáticamente e incrementar la exposición a fármacos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.

Poblaciones Especiales
Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo
No existen estudios adecuados y bien controlados con IMBRUVICA® en mujeres embarazadas. Según los hallazgos en animales, la administración de IMBRUVICA® en mujeres embarazadas puede causar daño fetal.

No se debe utilizar IMBRUVICA® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas mientras toman IMBRUVICA®. Las mujeres deben evitar embarazarse mientras toman IMBRUVICA® y hasta por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se debe informar al paciente sobre el daño potencial al feto. Se desconoce el período de tiempo necesario después del tratamiento con IMBRUVICA® para que sea seguro quedar embarazada.

Se debe advertir a los hombres no procrear ni donar esperma mientras reciban IMBRUVICA® y durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver sección Información no clínica - fertilidad).

Se estudiaron los efectos de ibrutinib sobre el desarrollo embrio-fetal en ratas preñadas las cuales recibieron dosis orales de 10, 40 y 80 mg/kg/día. Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces el AUC de ibrutinib y 9.5 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con el incremento de abortos post-implante y con el incremento en las malformaciones viscerales (corazón y vasos principales). Ibrutinib en dosis de ≥ 40 mg/kg/día (aproximadamente ≥ 5.6 veces el AUC de ibrutinib y 4.0 veces el AUC del metabolito dihidrodiol, en comparación con la dosis diaria de 560 mg de los pacientes) fue asociado con la disminución del peso fetal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Ibrutinib también se administró por vía oral a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis orales de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Ibrutinib en una dosis de 15 mg/kg/día o mayor fue asociado con malformaciones esqueléticas (esternebras fusionadas), e ibrutinib en una dosis de 45 mg/kg/día fue asociado con un incremento de los abortos post-implantación. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a una dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2.0 veces la exposición [AUC] en pacientes con LCM o LZM a quienes se les administró 560 mg diarios de ibrutinib y 2.8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW a quienes se les administró una dosis de 420 mg de ibrutinib por día).

Lactancia
No se conoce si ibrutinib o sus metabolitos se excretan por la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche humana, y dado el potencial de las reacciones adversas graves de IMBRUVICA® en los infantes lactantes, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con IMBRUVICA®.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

IMBRUVICA® debe administrarse por vía oral con un vaso de agua a aproximadamente la misma hora todos los días. Las tabletas deben tragarse enteras con agua, sin romperse ni masticarse. IMBRUVICA® no debe tomarse con jugo de toronja.
La administración de IMBRUVICA® debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Linfoma de células del manto y linfoma de zona marginal
La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LCM o LZM es de 560 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento. Para LLC/LLCP, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia, en combinación con terapia anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab), o en combinación con bendamustina y rituximab (BR). Para MW, se puede administrar IMBRUVICA® como monoterapia o en combinación con rituximab. Si desea más información sobre rituximab, BR u obinutuzumab consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab, bendamustina o obinutuzumab. Cuando se administra IMBRUVICA® en combinación con terapia anti-CD20, se recomienda administrar IMBRUVICA® antes de la terapia anti-CD20 cuando se administra en el mismo día.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)
La dosis recomendada de IMBRUVICA® para EICHc es de 420 mg una vez al día hasta la progresión de la EICHc, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente, o hasta que ya no sea tolerada por el paciente. Cuando un paciente ya no requiere terapia para el tratamiento de EICHc, IMBRUVICA® se debe discontinuar considerando la evaluación médica del paciente de forma individual.

Guía de modificación de la dosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Las modificaciones de la dosis son necesarias para la administración concomitante de inhibidores moderados y fuertes de enzimas CYP3A, puesto que estos pueden incrementar la exposición a ibrutinib (ver sección Interacciones).

El tratamiento con IMBRUVICA® debe interrumpirse en todo caso de aparición o empeoramiento de toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3, neutropenia de grado 3 o más con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Una vez que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a los del periodo basal (es decir el paciente se ha recuperado), el tratamiento con IMBRUVICA® puede reiniciarse con la dosis inicial. En caso de que vuelva a producirse toxicidad, disminuya la dosis a 140 mg diarios. Puede considerarse una segunda disminución de la dosis de 140 mg, según sea necesario. Si las toxicidades persisten o recurren luego de disminuir las dosis dos veces, interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas:

Frecuencia de la toxicidad	**Modificación de la dosis para LCM/LZM luego de la recuperación**	**Modificación de la dosis para LLC/LLCP/MW/EICHc luego de la recuperación**
Primera	Vuelva a comenzar con 560 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días
Segunda	Vuelva a comenzar con 420 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días
Tercera	Vuelva a comenzar con 280 mg todos los días	Vuelva a comenzar con 140 mg todos los días
Cuarta	Interrumpa el tratamiento con IMBRUVICA®	

Dosis omitidas
Si una dosis de IMBRUVICA® no se consume en el momento programado, puede tomarse lo antes posible el mismo día y retomarse el cronograma normal al día siguiente. El paciente no debe tomar dosis adicionales para compensar la dosis omitida.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)
No se han probado ni la eficacia ni la seguridad de IMBRUVICA® en niños.

Insuficiencia renal
Ibrutinib tiene eliminación renal mínima. No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada fueron tratados en los estudios clínicos con IMBRUVICA®. No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina mayor de 30 mL/min). Se debe mantener la hidratación y monitorear los niveles de creatinina sérica en forma periódica. No existe información referida a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática
Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio sobre la insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento en la exposición a ibrutinib. Para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), la dosis recomendada es de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

280 mg diarios. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Monitoree a los pacientes para detectar signos de toxicidad por IMBRUVICA® y siga las instrucciones para la modificación de la dosis según se requiera. No se recomienda administrar IMBRUVICA® a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular y los establecimientos involucrados en todas las etapas de fabricación del producto autorizados en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura; además deben mantener actualizadas las especificaciones de calidad de las materias primas y producto terminado de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro Sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.
Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.
Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL: Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30ºC, en su empaque y envase original.

EXPEDIENTE: 20175249
RADICACIÓN: 20191257332

ARTICULO TERCERO: **APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque (aluminio del blister, sobre tipo billetera y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211203981 del 06/10/2021 (folios 1682 - 1686), para las presentaciones comerciales y muestra médica autorizadas en el artículo segundo. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: **APROBAR** el inserto versión CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es y la información para prescribir versión CO_IBRU_FCT_PI_CCDS Aug 20_V2.2+D_es, allegados mediante radicado 20211095834 del 18/05/2021 (folios 8 – 61).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021048754 DE 2 de Noviembre de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011, Ley 1755 de 2015 y Decreto 2106 de 2019.

ARTICULO QUINTO: APROBAR el estudio de bioequivalencia para el producto IMBRUVICA® 420 mg TABLETAS RECUBIERTAS fabricado por CILAG AG con domicilio en Suiza, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 18 de 2021 SEM numeral 3.1.5.2.

ARTÍCULO SEXTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de realizar con lotes industriales los estudios de estabilidad on-going como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19. del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995.

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente Resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el Artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

ARTICULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 2 de Noviembre de 2021

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
:Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: nardilach Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
Fecha: 2021/11/02 09:53:40 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co