República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4960-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 12 de Julio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-41816861-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada VILANOR / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / IBRUTINIB 140 mg; aprobada por Certificado Nº 58.095.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VILANOR / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / IBRUTINIB 140 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-51818803-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-51818687-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-51818521-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-51818989-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-51819147-APN-DERM#ANMAT; y las Nuevas Indicaciones: Ibrutinib/ VILANOR® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario. Ibrutinib/ VILANOR® en monoterapia o en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados. Ibrutinib/ VILANOR® en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. Ibrutinib/VILANOR® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada. Ibrutinib/VILANOR® en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.095, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-41816861-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.12 00:16:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.12 00:16:57 -03:00

PROYECTO RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (BLISTER)

TUTEUR
IBRUTINIB 140 mg

Lote:
Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51818521-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861 ROT PRIM BLISTER

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:41:39 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:41:39 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

30 cápsulas duras

COMPOSICIÓN
Cada cápsula dura de *VILANOR® 140 mg* contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.095

Lote: Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: *Igual texto se utilizará para las presentaciones de 45, 60, 90 y 120 cápsulas*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51818687-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861 ROT PRIM ETIQUETA

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:41:58 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:41:58 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 90 cápsulas duras

COMPOSICIÓN
Cada cápsula dura de *VILANOR® 140 mg* contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo de quinolina, Colorante rojo FDC 40, Azorrubina laca alumínica, Metilparabeno, Propilparabeno.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.095

Lote: Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA*:* Alejandra Vardaro, Farmacéutica

ELABORADO EN: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: *Igual texto se utilizará para la presentación de 120 cápsulas*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51818803-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861 ROT SEC

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:12 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:13 -03:00

Proyecto de Prospecto

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada cápsula dura de ***VILANOR®*** contiene*:* Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo de quinolina, Colorante rojo FDC 40, Azorrubina laca alumínica, Metilparabeno, Propilparabeno.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínaquinasa.
Código ATC: L01EL01

INDICACIONES
Linfoma de Células del Manto
VILANOR® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario.
Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
VILANOR® en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) que no han sido tratados previamente.
VILANOR® en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.
Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p
VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)/ Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con deleción 17p.
Macroglobulinemia de Waldenström
VILANOR® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmunoquimioterapia no se considera apropiada.
VILANOR® en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.
Linfoma de la Zona Marginal
VILANOR® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de la Zona Marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos un tratamiento previo basado en anti-CD20.
Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica
VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónica después del fracaso de una o más líneas de tratamiento sistémico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Propiedades farmacodinámicas

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento ≥50 % con respecto al valor basal y recuento absoluto [RAL] >5000/µl), a menudo asociado a una disminución de la linfoadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractario tratados con Ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento y remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y en 14 con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., >400000/µl).

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

Agregación plaquetaria in vitro

Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria utilizando otros agonistas de la agregación plaquetaria.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc y electrofisiología cardíaca

El efecto de Ibrutinib en el intervalo QTc fue evaluado en 20 hombres y mujeres sanos en un estudio QT completo, aleatorizado, doble ciego con placebo y con controles positivos. A la dosis supraterapéutica de 1680 mg, Ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90 % para las diferencias de la media ajustada basal entre Ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (-5,3 ms [IC 90 %: -9,4 a -1,1] a una $C_{máx}$ de 719 ng/ml seguida de una dosis supraterapéutica de 1680 mg).

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma de Células del Manto

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM en recaída o refractario se evaluaron en un único estudio abierto y multicéntrico fase II (Estudio 1) realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad fue 68 años (intervalo: 40 a 84 años), el 77 % fueron varones y el 92 % caucásicos. Al inicio del estudio, el 89 % de los pacientes tenían un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) inicial de 0 o 1; se excluyeron a los que presentaban ECOG ≥3. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 3 (intervalo: 1 a 5 tratamientos), incluyendo quimioterapia a altas dosis en el 35 %, bortezomib en el 43 %, lenalidomida en el 24 % y trasplante autólogo o alogénico de células madre en el 11 %. En el momento basal, el 39 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 49 % tenía una puntuación de alto riesgo según el Índice Internacional de Pronóstico en el LCM simplificado (MIPI) y el 72 % presentaba enfermedad avanzada (afectación extraganglionar y/o de la médula ósea) en la selección.

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el Linfoma No Hodgkin (LNH). El criterio de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

valoración principal en 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 (DR) en pacientes con LCM (Estudio 1)

	Total N= 111
TRG (%)	67,6
IC 95 %	(58,0-76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Mediana de la DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8- NA)
Mediana del tiempo hasta la respuesta inicial, meses	1,9 (1,4- 13,7)
Mediana del tiempo hasta RC, meses (intervalo)	5,5 (1,7- 11,5)

IC= intervalo de confianza; RC= respuesta completa; DR= duración de la respuesta; TRG= tasa de respuesta global; RP= respuesta parcial; NA= no alcanzado.

Los datos de eficacia fueron también evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI), demostrándose una TRG del 69 %, con una tasa de respuesta completa (RC) del 21 % y una tasa de respuesta parcial (RP) del 48 %. El CRI estimó la mediana de la duración de la respuesta (DR) en 19,6 meses.

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

La respuesta global fue independiente del tratamiento previo recibido, incluido bortezomib y lenalidomida, y de los factores de riesgo/pronóstico subyacentes, la presencia de enfermedad voluminosa, el género o la edad.

La eficacia y seguridad de Ibrutinib se demostró en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase 3 (Estudio 2), que incluyó 280 pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 560 mg diarios vía oral durante 21 días de Ibrutinib o 175 mg vía intravenosa de temsirolimus los días 1, 8, 15 del primer ciclo seguido de 75 mg los días 1, 8, 15 de cada ciclo posterior de 21 días. El tratamiento en ambas ramas continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad era de 68 años (intervalo de 34 a 88 años), el 74 % eran varones y el 87 % caucásicos. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era 43 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia a altas dosis en el 51 %, bortezomib en el 18 %, lenalidomida en el 5 % y trasplante de células madre en el 24 %. En el momento basal, el 53 % de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 21 % tenía una puntuación de alto riesgo según el MIPI simplificado, el 60 % enfermedad extraganglionar y el 54 % afectación de la médula ósea.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue evaluada por el CRI aplicando los criterios revisados del IWG para LNH. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 2** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP en la **Figura 1**.

Tabla 2: Resultados de eficacia en con LCM en recaída o refractario (Estudio 2)

Criterios de valoración	Ibrutinib N= 139	Temsirolimus N= 141
SLP [a]		
Mediana de SLP (IC 95 %), (meses)	14,6 (10,4- NE)	6,2 (4,2- 7,9)
	HR= 0,43 (IC 95 %: 0,32- 0,58)	
TRG (%)	71,9	40,4
Valor p	p<0,0001	

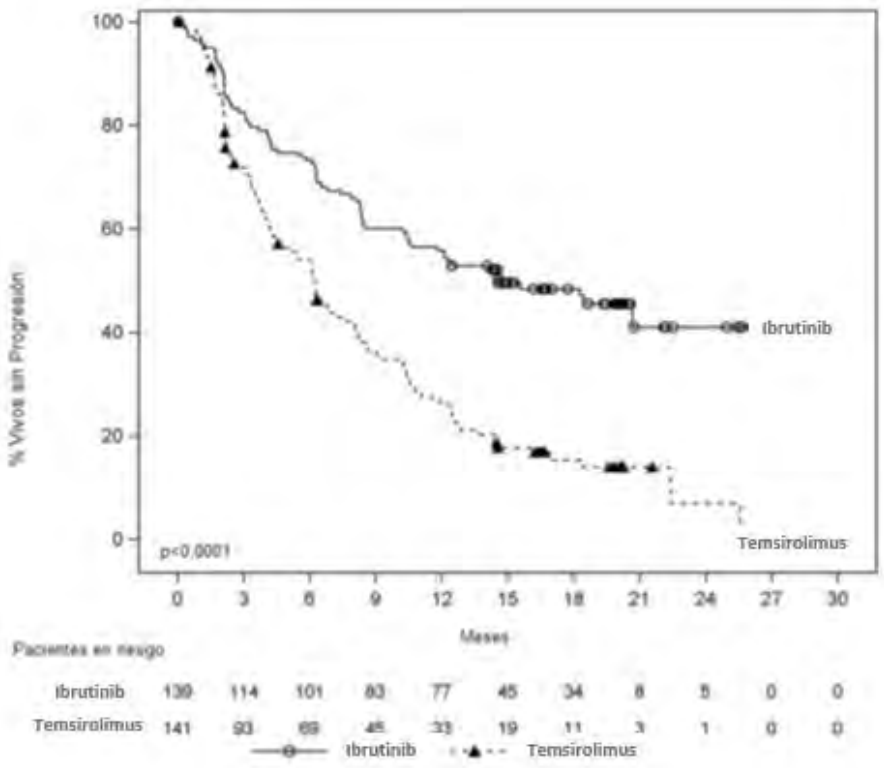
NE= no estimable; HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confianza; TRG= tasa de respuesta global; SLP =supervivencia libre de progresión. [a] Evaluado por CRI.

Una proporción menor de pacientes tratados con Ibrutinib experimentaron un empeoramiento clínicamente significativo de los síntomas del linfoma frente a temsirolimus (27 % frente a 52 %) y el

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tiempo hasta el empeoramiento de los síntomas ocurrió de forma más lenta con Ibrutinib frente a temsirolimus (HR 0,27, p <0,0001).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 2



Leucemia Linfocítica Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Pacientes sin tratamiento previo de LLC

Monoterapia

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto fase III (Estudio 3) de Ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes con LLC no tratados previamente de 65 años o mayores. Se requería que los pacientes entre 65 y 70 años tuvieran al menos una comorbilidad que impidiera el uso en primera línea de inmunoquimioterapia con fludarabina, ciclofosmamida y rituximab.

Los pacientes (n= 269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo a una dosis inicial de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante un máximo de 12 ciclos, con la posibilidad de incrementos de dosis de hasta 0,8 mg/kg en función de la tolerabilidad. Después de la confirmación de progresión de la enfermedad, a los pacientes con clorambucilo se les permitió cambiar a Ibrutinib.

La mediana de edad era de 73 años (intervalo: 65 a 90 años), el 63 % eran varones, y el 91 % caucásicos. El 91 % de los pacientes-presentaban un estado funcional basal del ECOG 0 o 1 y el 9 % de 2. El estudio incluyó a 249 pacientes con LLC y a 20 con LLP. En el momento basal el 45 % presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 35 % al menos un tumor ≥5 cm, el 39 % anemia, el 23 % trombocitopenia, el 65 % elevación de la microglobulina β2 >3500 mcg/L, el 47 % *clearance* de creatinina (ClCr) <60 ml/min, el 20 % deleción del 11q, el 6 % del17p/mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 44 % el gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) no mutado.

La SLP evaluada por el CRI aplicando los criterios del Grupo de trabajo internacional para el LLC (IWCLL) indicó un 84 % de reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte o progresión en el brazo de Ibrutinib. En la **Tabla** 3 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio 3 y en las **Figuras 2 y 3** se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la supervivencia global (SG), respectivamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hubo una mejora sostenida de plaquetas o hemoglobina estadísticamente significativa en la población por intención de tratar (ITT) a favor de Ibrutinib frente a clorambucilo. En los pacientes con citopenias en el momento basal, la mejora hematológica sostenida fue: plaquetas 77,1 % frente a 42,9 %, y hemoglobina 84,3 % frente al 45,5 % para Ibrutinib y clorambucilo, respectivamente.

Tabla 3: Resultados de eficacia en el Estudio 3

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 136	Clorambucilo N= 133
SLP [a]		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	18,9 (14,1-22,0)
HR (IC 95 %)	0,161 (0,091- 0,283)	
TRG [a] (RC + RP)	82,4 %	35,3 %
Valor p	<0,0001	
SG [b]		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC 95 %)	0,163 (0,048- 0,558)	

IC= intervalo de confianza, HR= *hazard ratio*; RC= respuesta completa; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RP= respuesta parcial

[a] Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses.

[b] Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos p <0,005 para SG

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 3

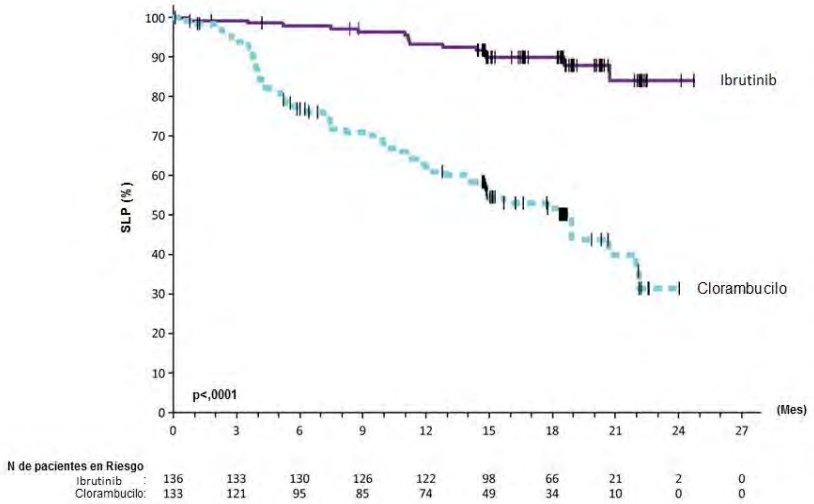
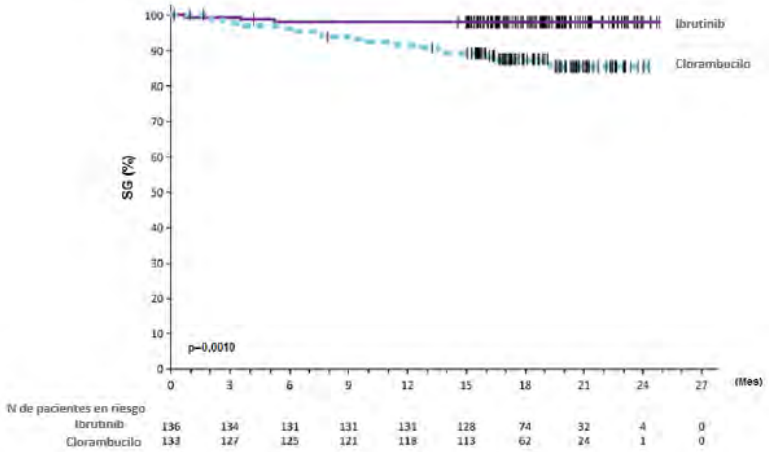


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio 3



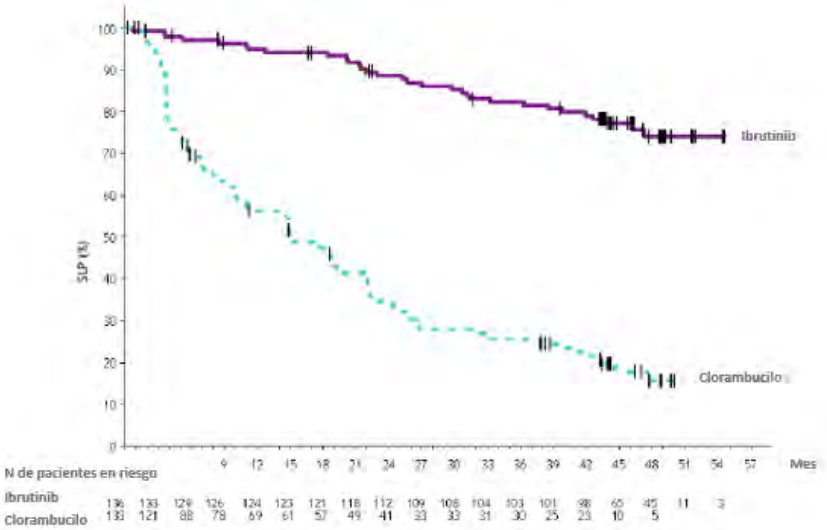
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Seguimiento durante 48 meses

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 48 meses, en el Estudio 3 y su estudio de extensión, se observó una reducción del 86 % del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de Ibrutinib. La mediana de la SLP evaluada por el investigador no se alcanzó en el brazo de Ibrutinib y fue de 15 meses (IC 95 %: 10,22- 19,35) en el brazo de clorambucilo (HR= 0,14 [IC 95 %: 0,09- 0,21]). La SLP estimada a los 4 años fue del 73,9 % con Ibrutinib y del 15,5 % con clorambucilo. En la **figura 4** se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 91,2 % en el brazo de Ibrutinib y del 36,8 % en el de clorambucilo. La tasa de RC según los criterios del IWCLL fue del 16,2 % con Ibrutinib y del 3,0 % con clorambucilo. En el momento del seguimiento a largo plazo, un total de 73 sujetos (54,9 %) que fueron aleatorizados originalmente al brazo de clorambucilo recibieron posteriormente Ibrutinib tras cambiar de grupo de tratamiento. La estimación de referencia de Kaplan-Meier de la SG a los 48 meses fue del 85,5 % en el brazo de Ibrutinib.

El efecto terapéutico de Ibrutinib fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con del17p/mutación TP53, del11q y/o IGHV no mutado.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 3 con seguimiento de 48 meses



Tratamiento combinado

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP no tratados previamente se evaluaron en un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 4) de Ibrutinib en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. Los pacientes tenían 65 años o más, o <65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por ClCr <70 ml/min o presencia de deleción 17p/mutación TP53. Los pacientes (n=229) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o 0,5mg/kg de clorambucilo en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1000 mg de obinutuzumab en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, y después tratamiento el día 1 en los 5 ciclos posteriores (total de 6 ciclos de 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg).

La mediana de edad fue 71 años (intervalo: 40 a 87 años), el 64 % eran hombres y el 96% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 (48 %) o 1-2 (52 %). El estudio incluyó 214 pacientes con LLC y 15 con LLP. En el momento basal, el 52 % presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 32 % enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 44 % anemia, el 22 % trombocitopenia, el 28 % ClCr <60 ml/min y la mediana de la puntuación de enfermedades acumuladas en geriatría (CIRS-G) era de 4 (intervalo de 0 a 12). En el momento basal, el 65 % de los pacientes presentaba LCC/LLP con factores de alto riesgo (deleción 17p/mutación TP53 [18 %], del 11q [15 %] o IGHV no mutado [54 %]).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

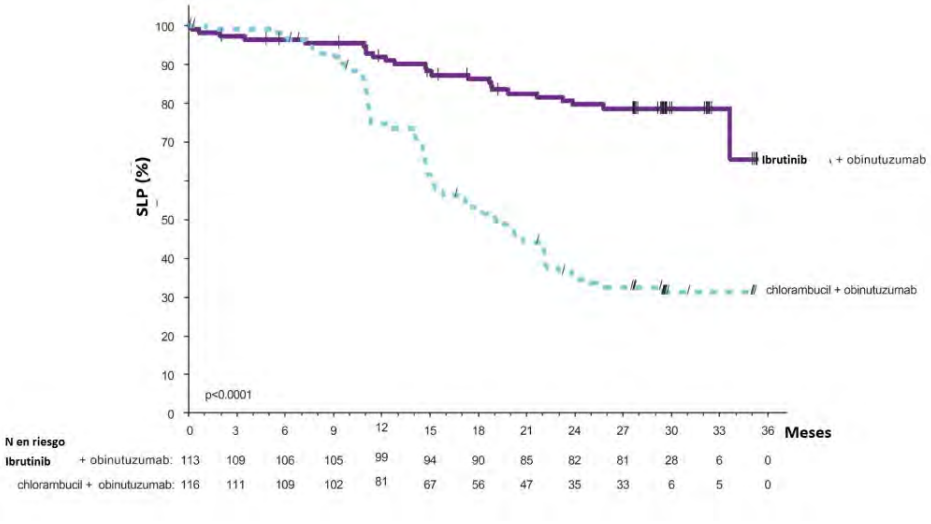
La SLP evaluada por el CRI según los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 77 % en el riesgo de muerte o progresión en el brazo de Ibrutinib. Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 31 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el brazo de Ibrutinib + obinutuzumab y fue de 19 meses en el de clorambucilo + obinutuzumab. Los resultados de eficacia del Estudio 4 se presentan en la **Tabla 4** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, en la **Figura 5**.

Tabla 4: Resultados de eficacia en el Estudio 4

Criterio de valoración	Ibrutinib + obitunuzumab N= 113	Clorambucilo + obitunuzumab N= 116
Sobrevida libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (IC 95 %) meses	No alcanzada	19,0 (15,1-22,1)
HR (IC 95 %)	0,23 (0,15-0,37)	
Tasa de Respuesta Global (%)[a]	88,5	73,3
RC[b] (%)	19,5	7,8
RP[c] (%)	69,0	65,5

IC= intervalo de confianza; HR= *hazard ratio*; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.
[a] Evaluado por CRI
[b] Incluye 1 paciente en el grupo de Ibrutinib + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación incompleta de médula (RCi
[c] RP = nRP + RP

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en el Estudio 4



El efecto terapéutico de Ibrutinib fue uniforme en toda la población con LLC/LLP de alto riesgo (mutación del17p/TP53, del11q o IGHV no mutado), el cociente de riesgo de la SLP fue 0,15 (IC 95 %: 0,09-0,27), como se muestra en la **Tabla 5**. Las estimaciones de la tasa de SLP a los 2 años en la población con LLC/LLP de alto riesgo fueron del 78,8 % (IC 95 %: 67,3- 86,7) y 15,5 % (IC 95 %: 8,1-25,2) en los brazos de Ibrutinib + obinutuzumab y clorambucilo + obinutuzumab, respectivamente.

Tabla 5: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio 4)

	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los sujetos	229	0,231	0,145- 0,367
Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)			
Sí	148	0,154	0,087- 0,270
No	81	0,521	0,221- 1,231
Del17p/TP53			

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sí No	41 188	0,109 0,275	0,031- 0,380 0,166- 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039- 0,506
Del11q	35	0,131	0,030- 0,573
Otras	162	0,302	0,176- 0,520
IGHV no mutado			
Sí	123	0,150	0,084- 0,269
No	91	0,300	0,120- 0,749
Edad			
<65	46	0,293	0,122- 0,705
≥65	183	0,215	0,125- 0,372
Enfermedad voluminosa			
<5 cm	154	0,289	0,161- 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085- 0,398
Estadio de Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115- 0,424
III/IV	119	0,246	0,127- 0,477
ECOG según CRD			
0	110	0,226	0,110- 0,464
1-2	119	0,239	0,130- 0,438

Razón de riesgo basada en análisis no estratificados

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado en el 25 % de los pacientes tratados con Ibrutinib + obinutuzumab y en el 58 % de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab. Se observaron reacciones relacionadas con la infusión graves o de grado ≥3 en el 3 % de los pacientes tratados con Ibrutinib + obinutuzumab y en el 9 % de los tratados con clorambucilo + obinutuzumab.

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP previamente no tratada fueron evaluadas en un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 5) de Ibrutinib en combinación con rituximab (IR) versus el estándar de inmunoquimioterapia fludarabina, ciclofosfamida, y rituximab (FCR). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC/LLP de 70 años o menos. Los pacientes con del17p fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n= 529) fueron aleatorizados 2:1 para recibir IR o FCR. Ibrutinib se administró a dosis de 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fludarabina fue administrada a dosis de 25 mg/m^2 y la ciclofosfamida a dosis de 250 mg/m^2, ambas en los días 1, 2 y 3 de los ciclos 1-6. Rituximab se inició en el ciclo 2 para el brazo de IR y en el ciclo 1 para el brazo de FCR y se administró a dosis de 50 mg/m^2 en el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m^2 en el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m^2 en el día 1 de los 5 ciclos posteriores, para un total de 6 ciclos. Cada ciclo fue de 28 días.
La mediana de edad era de 58 años (intervalo de 28 a 70 años), el 67 % eran hombres y el 90 % caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 (98 %) o 2 (2 %).
En el estado basal, el 43 % presentaban Estadio III o IV de Rai y el 59 % LLC/LLP con factores de alto riesgo (mutación TP53 [6 %], del11q [22 %] o IGHV no mutado [53 %]).
Con una mediana de seguimiento del estudio de 37 meses, los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 6**. La curva de Kaplan-Meier para SLP evaluada de acuerdo con los criterios del IWCLL y la SG se muestran en las **Figuras 6 y 7**, respectivamente.

Tabla 6: Resultados de eficacia en el Estudio 5

Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab (IR) N=354	Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) N=175
Supervivencia libre de progresión		
Número de episodios (%)	41 (12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	39	38

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

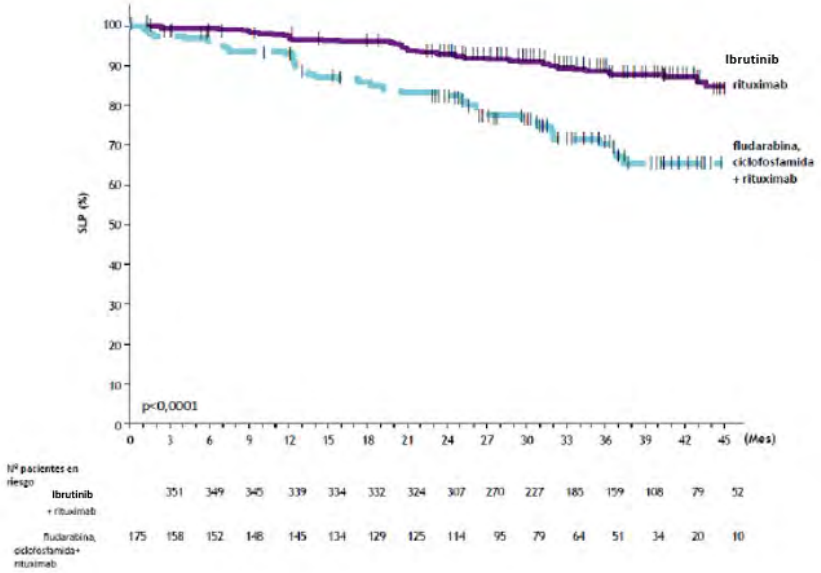
Episodios de muerte	2	6
Mediana (IC 95 %), meses	NE (49,4- NE)	NE (47,1- NE)
HR (IC 95 %)	0,34 (0,22- 0,52)	
Valor p[a]	<0,0001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC 95 %)	0,17 (0,05- 0,54)	
Valor p[a]	0,0007	
Tasa de respuesta global[b] (%)	96,9	85,7

HR= *hazard ratio*; NE= no estimable

[a] El valor p es de análisis *log-rank* no estratificado

[b] Evaluado por el investigador.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLP (Población por ITT) en el Estudio 5



El efecto del tratamiento de Ibrutinib fue consistente en la población con LLC/LLP de alto riesgo (mutación TP53, del11q o IGHV no mutado), con una HR para la SLP de 0,23 (IC 95 %: 0,13- 0,40), p <0,0001, como se muestra en la **tabla 7**. Las estimaciones de la tasa de SLP para la población de LLC/LLP de alto riesgo fueron 90,4% (IC 95 %: 85,4- 93,7) y 60,3% (IC 95 %: 46,2- 71,8) en los brazos de IR y FCR, respectivamente.

Tabla 7: Análisis de la SLP por subgrupos en el Estudio 5

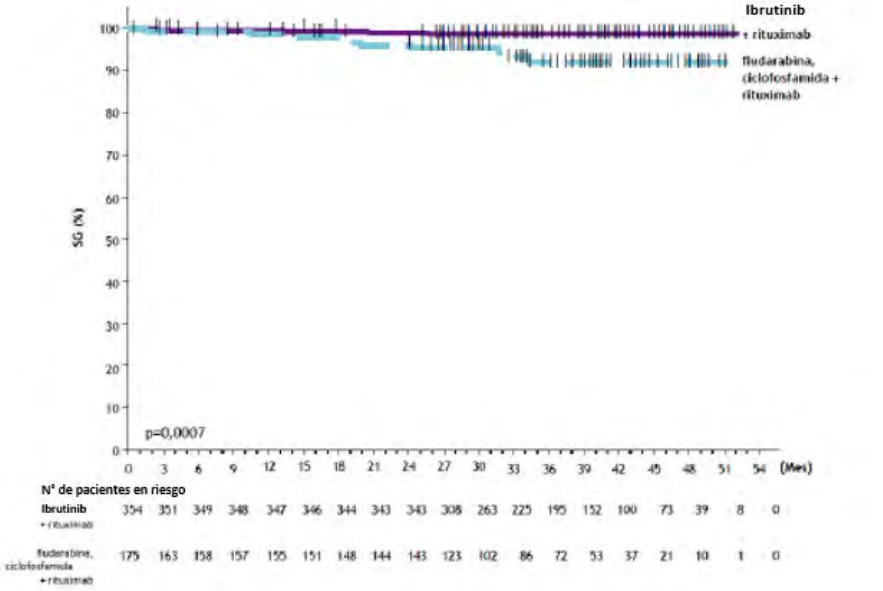
	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los sujetos	529	0,340	0,222- 0,522
Riesgo alto (del17p/TP53/del11q/IGHV no mutado)			
Sí	313	0,231	0,132- 0,404
No	216	0,568	0,292- 1,105
Del11q			
Sí	117	0,199	0,088- 0,453
No	410	0,433	0,260- 0,722
IGHV no mutado			
Sí	281	0,233	0,129- 0,421
No	112	0,741	0,276- 1,993
Enfermedad voluminosa			
<5 cm	316	0,393	0,217- 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134- 0,494
Estadio de Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224- 0,708

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

III/IV	228	0,281	0,148- 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138- 0,422
1-2	194	0,551	0,271- 1,118

Razón de riesgo basada en análisis no estratificados

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para SG (Población por ITT) en el Estudio 5



Pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo

Monoterapia

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en LLC se demostró en un estudio multicéntrico abierto, no controlado (Estudio 6) realizado en 51 pacientes con LLC en recaída o refractario, que recibieron 420 mg una vez al día de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue 68 años (intervalo: 37 a 82 años), el 71 % fueron varones y el 94 % caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos 4 (intervalo: 1 a 12 tratamientos), incluyendo un análogo de nucleósidos previo en el 92,2 %, rituximab previo en el 98,0 %, un alquilante previo en el 86,3 %, bendamustina previa en el 39,2 % y ofatumumab previo en el 19,6 %. En el momento basal, el 39,2 % de los pacientes se encontraban en el estadio IV de Rai, el 45,1 % presentaba enfermedad voluminosa (≥5 cm), el 35,3 % deleción del 17p y el 31,4 % deleción del 11q.

La TRG y la DR fueron evaluadas por el CRI aplicando los criterios del 2008 del IWCLL. Con una mediana de duración del tratamiento de 16,4 meses, la TRG fue del 64,7 % (IC 95 %: 50,1- 77,6), todas respuestas parciales (RP). La TRG, incluida la RP con linfocitosis fue del 70,6 %. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses. La DR varió entre 3,9 y 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DR.

Se realizó un estudio multicéntrico fase III, aleatorizado y abierto en el que se comparó Ibrutinib con ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractario (Estudio 7). Los pacientes (n= 391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta 12 dosis de ofatumumab (300/2000 mg). Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir Ibrutinib tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de la edad fue 67 años (intervalo: 30 a 88 años), el 68 % eran varones y el 90 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG 0 o 1. El estudio incluyó a 373 pacientes con LLC y a 18 con LLP. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 13 tratamientos). En el momento basal, el 58 % de los pacientes presentaban al menos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

un tumor ≥5 cm. El 32 % tenían deleción del 17p (el 50 % de los tenían una deleción 17p/mutación TP53), el 24 % una deleción del 11q y el 47% IGHV no mutado.
La SLP evaluada por un CRI conforme a los criterios del IWCLL indicó una reducción estadísticamente significativa del 78 % en el riesgo de mortalidad o progresión para los pacientes del grupo de Ibrutinib. El análisis de la SG demostró una reducción estadísticamente significativa del 57 % en el riesgo de mortalidad para los pacientes del grupo de Ibrutinib.
Los resultados de eficacia del Estudio 7 se muestran en la **Tabla 8** y las curvas de Kaplan-Meier para la SLP en la **Figura 8**.

Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 7)

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 195	Ofatumumab N= 196
Mediana de SLP, meses	No alcanzada	8,1
	HR=0,215 (IC 95 %: 0,146- 0,317)	
SG [a]	HR= 0,434 (IC 95 %: 0,238- 0,789) [b] HR= 0,387 (IC 95 %: 0,216- 0,695) [c]	
TRG [d,e] (%)	42,6	4,1
TRG, incluyendo RP con linfocitosis[d] (%)	62,6	4,1

HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confianza; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; RP= respuesta parcial
[a] Mediana de la SG no alcanzada en ninguno de los grupos. p <0,005 para SG.
[b] Los pacientes aleatorizados a ofatumumab fueron censurados al iniciar el tratamiento con Ibrutinib.
[c] Análisis de sensibilidad en el que los pacientes que cambiaron del grupo de ofatumumab no fueron censurados en la fecha de la primera dosis de Ibrutinib.
[d] Conforme al CRI. Fue necesario repetir las TC para confirmar la respuesta.
[e] Todas las respuestas alcanzadas fueron RP; p<0,0001 para la TRG.
Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio= 9 meses.

La eficacia fue similar en todos los subgrupos examinados, incluso en pacientes con y sin deleción de 17p, un factor de estratificación predefinido (**Tabla 9**).

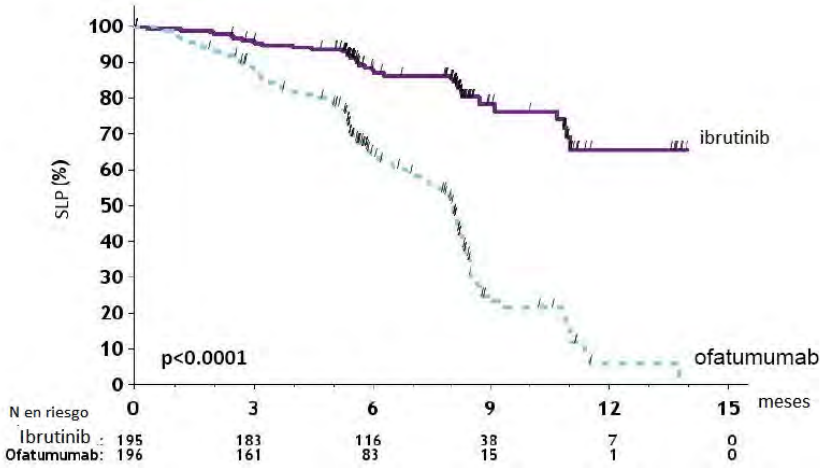
Tabla 9: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio 7)

	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los individuos	391	0,210	(0,143- 0,308)
Del17P			
Sí	127	0,247	(0,136- 0,450)
No	264	0,194	(0,117- 0,323)
Enfermedad refractaria a análogo de purina			
Sí	175	0,178	(0,100- 0,320)
No	216	0,242	(0,145- 0,404)
Edad			
<65	152	0,166	(0,088- 0,315)
≥65	239	0,243	(0,149- 0,395)
Número de líneas previas			
<3	198	0,189	(0,100- 0,358)
≥3	193	0,212	(0,130- 0,344)
Enfermedad voluminosa			
<5 cm	163	0,237	(0,127- 0,442)
≥5 cm	225	0,191	(0,117- 0,311)

Razón de riesgo basada en el análisis no estratificado

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP el Estudio 7

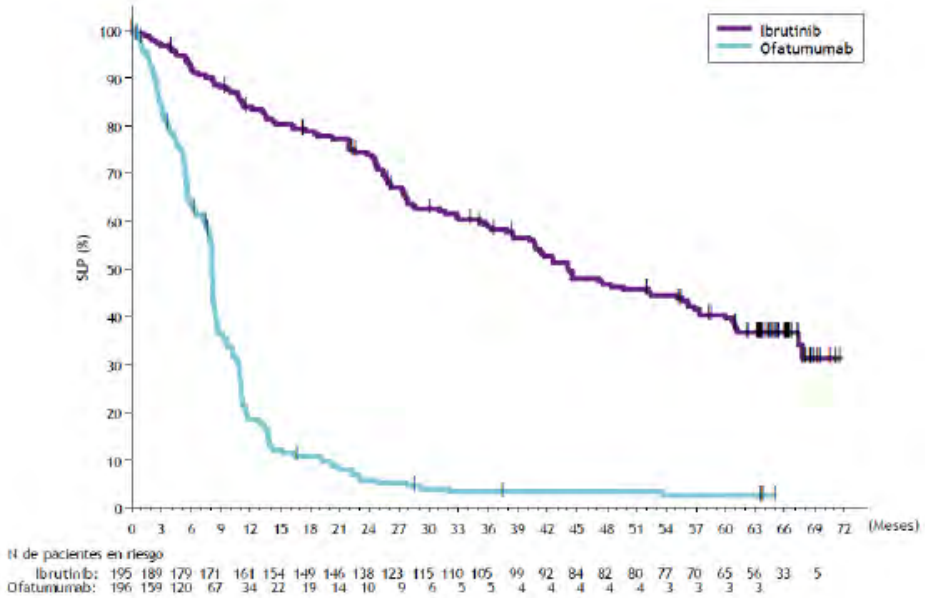


Análisis final tras un seguimiento de 65 meses

Con una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses, se observó una reducción del 85 % del riesgo de muerte o progresión según la evaluación del investigador en los pacientes del brazo de Ibrutinib. La mediana de SLP evaluada por el investigador aplicando los criterios del IWCLL fue 44,1 meses (IC 95 %: 38,47-56,18) en el grupo de Ibrutinib y 8,1 meses (IC 95 %: 7,79-8,25) en el grupo de ofatumumab, respectivamente; HR= 0,15 (IC 95 %: 0,11- 0,20). En la **Figura 9** se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por los investigadores fue 87,7 % en el grupo de Ibrutinib comparada con 22,4 % en el grupo de ofatumumab. En el momento del análisis final, 133 (67,9 %) de los 196 sujetos que fueron aleatorizados originalmente al brazo de ofatumumab habían pasado a recibir Ibrutinib. La mediana de la SLP evaluada por el investigador (tiempo desde aleatorización hasta evento SLP después de la primera terapia antineoplásica posterior) siguiendo los criterios IWCLL fue de 65,4 meses (IC 95 %: 51,61- no alcanzada)] en el brazo de Ibrutinib y 38,5 meses (IC 95 %: 19,98- 47,24) en el brazo de ofatumumab respectivamente; HR= 0,54 (IC 95 %: 0,41-0,71). La mediana de SG fue de 67,7 meses (IC 95 %: 61,0- no alcanzada) en el brazo de Ibrutinib.

El efecto terapéutico de Ibrutinib fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con deleción 17p/mutación TP53, deleción 11q y/o IGHV no mutado.

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 7
Análisis final con 65 meses de seguimiento



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con deleción 17p

El Estudio 8 incluyó 127 pacientes con LLC/LLP con deleción 17p. La mediana de edad fue 67 años (intervalo: 30 a 84 años), 62 % fueron varones y 88 % caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. El CRI evaluó la SLP y la TRG. En la **Tabla 10** se muestran los resultados de eficacia para LLC/LLP con deleción 17p.

Tabla 10: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP con deleción 17p (Estudio 8)

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 63	Ofatumumab N= 64
Sobrevida libre de progresión[a]		
Número de eventos (%)	16 (25,4)	38 (59,4)
Progresión de la enfermedad	12	31
Eventos de muerte	4	7
Mediana (IC 95 %), meses	No alcanzada	5,8 (5,3-7,9)
Cociente de riesgo (IC 95 %)	0,25 (0,14-0,45)	
Tasa de respuesta global[a] (%)	47,6	4,7

[a] Evaluada por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

Seguimiento de 63 meses

Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de SLP evaluada por el investigador en pacientes con deleción 17p aplicando los criterios del IWCLL fue 40,6 meses (IC 95 %: 25,4- 44,6) en el grupo de Ibrutinib y 6,2 meses (IC 95 %: 4,6- 8,1) en el grupo de ofatumumab, respectivamente. La TRG evaluada por los investigadores en pacientes con deleción 17p fue 88,9 % en el grupo de Ibrutinib comparada con 18,8 % en el grupo de ofatumumab.

Tratamiento en combinación

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III (Estudio 9) de Ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes con LLC o LLP previamente tratados. Los pacientes (n= 578) fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir Ibrutinib en una dosis diaria de 420 mg o placebo en combinación con BR hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos recibieron BR por un máximo de 6 ciclos de 28 días. Bendamustina fue administrada a dosis de 70 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 2 y 3 del ciclo 1 y en los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6 hasta un máximo de 6 ciclos. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m^2 en el día 1 del primer ciclo y de 500 mg/m^2 los días 1 de los ciclos 2 a 6. Noventa pacientes aleatorizados a placebo + BR cambiaron de grupo de tratamiento para recibir Ibrutinib después de la progresión confirmada por el CRI. La mediana de edad fue 64 años (intervalo: 31 a 86 años), 66 % fueron varones y 91 % caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 6 años y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, 56 % de los pacientes presentaban al menos un tumor ≥5 cm y 26 % tenían deleción 11q.

La SLP fue evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCLL. Los resultados de eficacia del Estudio 9 se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 9)

Criterio de valoración	Ibrutinib + BR N= 289	Placebo + BR N= 289
SLP[a]		
Mediana (IC 95 %) meses	No alcanzada	13,3 (11,3- 13,9)
	HR= 0,203 (IC 95 %: 0,15-0,276)	
TRG[b] %	82,7	67,8
SG[c]	HR= 0,628 (IC 95 %: 0,385- 1,024)	

IC= intervalo de confianza, HR= *hazard ratio*; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión; BR= bendamustina y rituximab

[a] Evaluado por el CRI.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[b] Evaluado por CRI, TRG (respuesta completa, respuesta completa con recuperación medular incompleta, respuesta nodular parcial, respuesta parcial).

[c] Mediana de SG no alcanzada en ninguno de los brazos.

Macroglobulinemia de Waldenström

Monoterapia

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW (linfoma linfoplasmocítico excretor de IgM) se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (Estudio 10) con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: 44 a 86 años), el 76 % fueron varones y el 95 % caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor IgM sérico fue de 3,5 g/dl y el 60 % de los pacientes presentaron anemia (hemoglobina ≤11 g/dl).

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal en este estudio fue la TRG evaluada por el investigador. La TRG y DR fueron evaluadas aplicando los criterios adoptados por el Grupo de Trabajo Internacional de MW (*Third International Workshop of MW*). Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la **Tabla 12**.

Tabla 12: TRG y DR en pacientes con MW

	Total (N= 63)
TRG (%)	87,3
IC 95 % (%)	(76,5- 94,4)
RM (%)	17,5
RPMB (%)	14,3
RP (%)	55,6
Mediana de la DR meses (intervalo)	NA (0,03+- 18,8+)

RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; RM=respuesta mínima;
TRG=RM+RP+RPMB; IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NA=no alcanzada
Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio=14,8 meses

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo 0,7-13,4).

Los resultados de eficacia fueron también evaluados por un CRI demostrando una TRG de 83 %, con una tasa de respuesta parcial muy buena (RPMB) del 11 % y una tasa de RP del 51 %.

Tratamiento combinado

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, fase III (Estudio 11) de Ibrutinib o placebo en combinación con rituximab en pacientes con WM sin tratamiento previo o tratados previamente. Los pacientes (n=150) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib o placebo en combinación con rituximab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente a una dosis de 375 mg/m^2 durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de un segundo ciclo semanal de rituximab durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20).

La mediana de edad fue 69 años (intervalo: 36 a 89 años), el 66 % eran hombres y el 79 % caucásicos. El 93 % de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 7% de 2. El 45 % no habían recibido tratamiento previo. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 52,6 meses (pacientes no tratados previamente= 6,5 meses y pacientes tratados previamente=94,3 meses). La mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo: 1 a 6 tratamientos). En el momento basal, el valor medio de IgM en suero fue 3,2 g/dl (intervalo: 0,6 a 8,3 g/dl), el 63 % tenían anemia (hemoglobina≤11 g/dl) y las mutaciones MYD88 L265P estaban presentes en el 77 % de los pacientes, en el 13 % ausentes y en el 9 % no estaban evaluables para el estado de mutación.

En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 26,5 meses, el CRI evaluó un cociente de riesgo de la SLP de 0,20 (IC 95 %: 0,11- 0,38)]. Los *hazard ratio*s para la SLP en los pacientes no tratados previamente, los tratados previamente y los con o sin mutaciones MYD88 L265P fueron coincidentes con los *hazard ratios* para la SLP en la población ITT.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 en el 1 % de los pacientes tratados con Ibrutinib + rituximab y en el 16 % de los tratados con placebo + rituximab.
Se produjo una exacerbación tumoral en forma de aumento de la IgM en el 8,0 % de los sujetos del brazo de Ibrutinib + rituximab y en el 46,7 % de los del placebo + rituximab.
Análisis final a 63 meses de seguimiento
Con un seguimiento global de 63 meses, los resultados de eficacia evaluados por el CRI en el momento del análisis final se muestran en la **Tabla 13** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la **Figura 10**. La razón de riesgos de la SLP para los pacientes no tratados previamente (0,31 [IC 95 %: 0,14- 0,69]) y para los previamente tratados (0,22 [IC 95 %: 0,11- 0,43]) fueron consistentes con la razón de riesgos de la SLP para la población ITT.

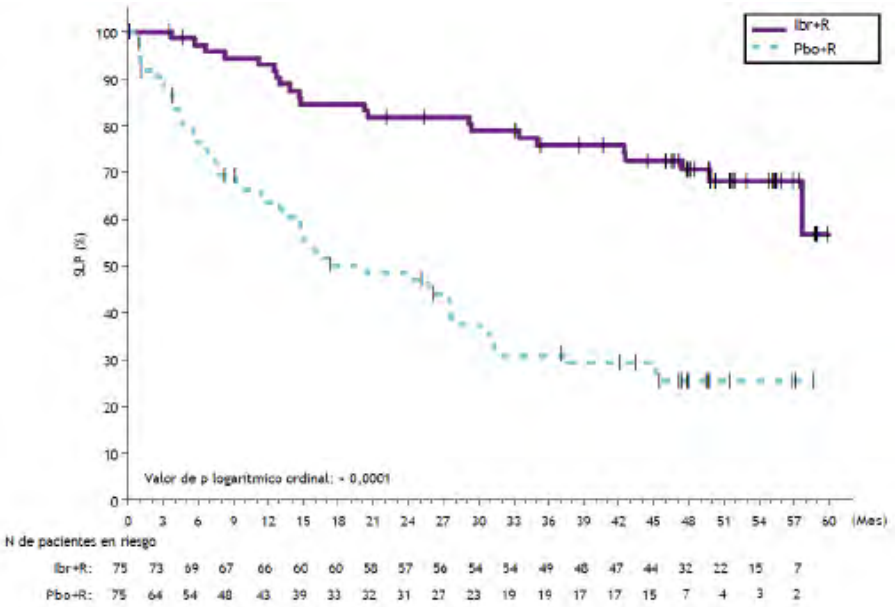
Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes con MW en Estudio 11 (análisis final) [*]

Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab N= 75	Placebo + rituximab N= 75
Sobrevida libre de progresión [a,b]		
Número de eventos (%)	22(29)	50 (67)
Mediana (IC 95 %) meses	No alcanzada	20,3 (13,0-27,6)
HR (IC 95 %)	0,25 (0,15-0, 42)	
Valor p	< 0,0001	
THST		
Mediana (IC 95 %), meses	No alcanzada	18,1 (11,1- 33,1)
HR (IC 95 %)	0,1 (0,05- 0,21)	
Mejor respuesta global (%)		
RC	1,3	1,3
RPMB	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Tasa de respuesta global (RC+ RPMB+ RP+ RM) [c] (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediana de la DR global, meses (intervalo)	No alcanzada (2,7+-58,9+)	27,6 (1,9- 55,9+)
Tasa de respuesta (RC + RPMB + RP) [c,d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Mediana de la DR, meses (intervalo)	No alcanzada (1,9+- 58,9+)	No alcanzada (4,6- 49,7+)
Tasa de mejoría mantenida de la hemoglobina [c,e] (%)	77,3	42,7

IC= intervalo de confianza; RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; RC= respuesta completa; HR= Hazard ratio; RM= respuesta menor; NE= no estimable; THST=tiempo hasta el siguiente tratamiento
[*]Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio= 49,7 meses.
[a] Evaluado por CRI.
[b] Las estimaciones de la SLP a 4 años fueron 70,6 % (IC 95 %: 58,1- 80,0) en el brazo de Ibrutinib+ R versus 25,3 % (IC 95 %: 15,3- 36,6) en el brazo de placebo + R.
[c] valor p asociado con la tasa de respuesta fue <0,0001.
[d] La tasa de respuesta fue del 76 % vs 41 % en pacientes no tratados previamente y 76 % vs 22 % en pacientes tratados previamente en el brazo de Ibrutinib + R vs el brazo de placebo + R, respectivamente.
[e] definida como un aumento ≥2 g/dl con respecto al valor basal (con independencia del valor basal) o como un aumento >11 g/dl con una mejora ≥0,5 g/dl si el valor basal era ≤11 g/dl.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en pacientes con MW en Estudio 11 (Análisis final)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



El Estudio 11 tuvo un grupo de monoterapia que incluyó a 31 pacientes con WM previamente tratados en los cuales fracasó el tratamiento previo con rituximab y recibieron Ibrutinib en monoterapia. La mediana de edad fue 67 años (intervalo: 47 a 90 años). El 81 % de los pacientes tenía un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 19 % de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue 4 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). Con un seguimiento global de 61 meses, la tasa de respuesta observada según el CRI fue del 77 % (0 % RC, 29 % RPMB, 48 % RP). La mediana de DR fue 33 meses (intervalo de 2,4 a 60,2+ meses). La TRG observada según el CRI fue 87% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP, 10% RM). La mediana de duración de la respuesta global fue 39 meses (intervalo de 2,07 a 60,2+ meses).

Linfoma de la Zona Marginal

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en LZM se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (Estudio 12) en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo. El análisis de eficacia incluyó 63 pacientes con 3 subtipos de LZM: tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT; N=32), nodal (N=17) y esplénico (N=14). La mediana de edad fue 66 años (intervalo: 30 a 92 años), el 59 % eran mujeres y el 84 % caucásicos. El 92 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 8 % de 2. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 3,8 años y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: 1 a 9 tratamientos).

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un CRI aplicando los criterios adoptados del Grupo de trabajo internacional en linfoma maligno. Las respuestas evaluadas por el CRI se muestran en la **Tabla 14**.

Tabla 14: TRG y DR según evaluación del CRI en pacientes con LZM en el Estudio 12

	Total (N= 63)
Tasa de Respuesta (RC + RP), (%)	46,0
IC 95 % (%)	(33,4- 59,1)
RC (%)	3,2
RP (%)	42,9
Mediana de la DR meses (intervalo)	NE (16,7- NE)

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa; NE= no evaluable
Mediana del tiempo de seguimiento = 19,4 meses.

La mediana del tiempo de respuesta fue 4,5 meses (intervalo: 2,3 a 16,4 meses). Las TRG fueron 46,9 %, 41,2 % y 50,0 % para los 3 subtipos de LZM (MALT, nodal y esplénico), respectivamente.

Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en EICH crónica se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (Estudio 13) en 42 pacientes con EICH crónica después del fracaso del tratamiento de primera línea con corticosteroides y que requieren tratamiento adicional. La mediana de edad fue 56 años (intervalo: 19 a 74 años), el 52 % era hombres y el 93 % caucásicos. Las neoplasias malignas subyacentes más comunes que condujeron al trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y LLC. La mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EICH crónica fue 14 meses, la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 3 tratamientos) y el 60 % de los pacientes tenían una puntuación en la escala Karnofsky (KPS) ≤80. El 88 % de los pacientes presentaban al menos 2 órganos involucrados al inicio del estudio, siendo los involucrados con mayor frecuencia la boca (86 %), piel (81 %) y tracto gastrointestinal (33 %). La mediana de la dosis diaria de corticosteroides (prednisona o equivalente de prednisona) en el momento basal fue 0,3 mg/kg/día y 52 % de los pacientes recibían inmunosupresores además de los corticosteroides sistémicos. La profilaxis de las infecciones se realizó según las pautas institucionales, el 79 % recibió combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima y el 64 % derivados de triazol.
Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores aplicando los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH) 2005 con dos modificaciones para alinearlos con los criterios actualizados 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 15**.

Tabla 15: Mejor TRG y Tasa de respuesta sostenida según evaluación[a] del investigador en pacientes con EICH crónica en el Estudio 13

	Total (N= 42)
Tasa de Respuesta Global	28 (67 %)
IC 95 %	(51- 80 %)
RC	9 (21 %)
RP	19 (45 %)
Tasa de respuesta sostenida[b]	20 (48 %)

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa
[a] Evaluación del investigador según los criterios de respuesta de NIH 2005 con dos modificaciones (agregación de "no evaluable" para los órganos con anormalidades no-EICH crónica y el cambio en la puntuación del órgano de 0 a 1 no se consideró progresión de la enfermedad)
[b] La tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que lograron una RC o RP sostenida durante al menos 20 semanas.

La mediana del tiempo de respuesta que coincidió con la primera evaluación de respuesta programada fue 12,3 semanas (intervalo: 4,1 a 42,1). Se observaron respuestas en todos los órganos involucrados para EICH crónica (piel, boca, tracto gastrointestinal e hígado). Los resultados de TGR fueron respaldados por análisis exploratorios de los síntomas reportados por el paciente que mostraron al menos una disminución de 7 puntos en *Lee Sympton Scale* en 24 % (10/42) de los pacientes en al menos 2 consultas consecutivas.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T_{max} de entre 1 y2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9 % (IC 90 %: 2,1-3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de Ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de linfocitos B. La exposición a Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada). El área bajo la curva (AUC) en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media ± desviación estándar) 953 ± 705 ng h/ml. La administración de Ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (AUC_{last}) en comparación tanto con 30 minutos antes, como 30 minutos después (condiciones con alimento) o 2 horas después de un desayuno rico en grasas. Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. En individuos sanos en ayunas a los que se les administró una

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol al día durante 5 días, comparado con Ibrutinib solo, las razones de media geométrica (IC 90 %) fueron 83 % (68- 102 %), 92 % (78-110 %) y 38 % (26-53 %) para AUC_{0-24}, AUC_{last} y C_{max}, respectivamente.

Distribución

La unión reversible de Ibrutinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* fue del 97,3% no dependiente de la concentración en el intervalo de 50 a 1000 ng/ml. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario ($Vd_{DA,ss}$/F) fue aproximadamente 10000 l.

Metabolismo

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

Eliminación

El *clearance* aparente (CL/F) es de aproximadamente 1000 l/h. La semivida de Ibrutinib es de 4 a 13 horas. Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina en mayor parte a través de las heces. Después de la administración de una dosis única oral de Ibrutinib radiomarcado con C^{14} a personas sanas, aproximadamente el 90 % de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándosela mayor parte (80 %) por heces y <10 % por orina. Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radiomarcado excretado por las heces y nada fue excretado por orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Sexo

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

Raza

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

Peso corporal

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

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación renal de Ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es <10 % de la dosis. No se han realizado estudios específicos hasta la fecha en sujetos con deterioro de la función renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <25 ml/min) o en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un estudio en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se les administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7, 8,2 y 9,8 veces en la exposición a Ibrutinib (AUC_{last}) de los sujetos con insuficiencia hepática leve (n=6, Clase A de Child-Pugh), moderada (n=10, Clase B de Child-Pugh) y grave (n=8, Clase C de Child-Pugh), respectivamente. La fracción libre de Ibrutinib aumentó también con el grado de deterioro, con un 3,0 %, un 3,8 % y un 4,8 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con el 3,3 % en el plasma de los controles sanos emparejados en este estudio. Se estima que el correspondiente aumento de la exposición a la fracción libre de Ibrutinib ($AUC_{libre, last}$) es de 4,1; 9,8 y 13 veces en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudios *in vitro* indicaron que Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros trasportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiólico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp.
Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) *in vitro* (ver ***PRECAUCIONES***).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.
Posología
Linfoma de Células del Manto y Linfoma de la Zona Marginal
La dosis recomendada para el tratamiento del LCM y LZM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día.
El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)
La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC/LLP y MW, tanto en monoterapia como en combinación, es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.
El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Cuando se administre ***VILANOR®*** en combinación con rituximab u obinutuzumab, considerar la administración de ***VILANOR®*** antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administren el mismo día.
Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica
La dosis recomendada para el tratamiento de EICH crónica es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día hasta progresión de la enfermedad, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere tratamiento de EICH crónica, se debe suspender ***VILANOR®*** según evaluación médica.

Ajustes de dosis por reacciones adversas
El tratamiento con ***VILANOR®*** se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier toxicidad no hematológica de grado ≥3, neutropenia grado ≥3 con infección o fiebre, o toxicidad hematológica de grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad a grado 1 o al grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con ***VILANOR®*** con la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en una cápsula (140 mg). Se puede considerar una segunda reducción de la dosis en 140 mg si es necesario. Si estas toxicidades persisten o reaparecen después de dos reducciones de dosis, se debe suspender el tratamiento con este medicamento.
En la **Tabla 16** se describen las modificaciones de dosis recomendadas.

Tabla 16: Ajuste de dosis por reacciones adversas

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM y LZM después de la recuperación Dosis inicial: 560 mg/día	Modificación de la dosis para LLC/LLP, MW y EICH crónica después de la recuperación Dosis inicial: 420 mg/día
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con ***VILANOR®***	suspender el tratamiento con ***VILANOR®***

Ajustes de dosis por administración concomitante de inhibidores de CYP3A
Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a Ibrutinib.
Las modificaciones de dosis recomendadas se describen en la **Tabla 17**.

Tabla 17: Ajustes de dosis por coadministración de inhibidores de CYP3A

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Población de pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de *VILANOR®*
Neoplasias malignas de células B	•Inhibidor moderado de CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día	140 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol por vía intravenosa 300 mg una vez al día • Posaconazol comprimidos de liberación retardada 300 mg una vez al día	70 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Otros inhibidores potentes de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se usarán a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir ***VILANOR®***.
Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica	•Inhibidor moderado de CYP3A	420 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Voriconazol 200 mg dos veces al día • Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día • Posaconazol por vía intravenosa 300 mg una vez al día • Posaconazol comprimidos de liberación retardada 300 mg una vez al día	140 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendaciones de Tabla **16**
	• Otros inhibidores potentes de CYP3A	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se usarán a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir ***VILANOR®***.

Después de suspender la administración de un inhibidor de CYP3A, reanudar la dosis previa de ***VILANOR®***.

Dosis omitidas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver ***FARMACOCINÉTICA***).

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a Ibrutinib (ver ***FARMACOCINÉTICA***). En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar la aparición de signos de toxicidad debida a ***VILANOR®*** y seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar ***VILANOR®*** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ***VILANOR®*** en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

VILANOR® se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir, romper ni masticar. ***VILANOR®*** no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas (ver ***PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En los pacientes tratados con Ibrutinib está contraindicado el uso de preparados que contengan la Hierba de San Juan o hipérico.

ADVERTENCIAS

Eventos hemorrágicos

Se han notificado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con Ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen eventos hemorrágicos leves, como hematomas, contusión, epistaxis y petequias, y graves, en algunos casos fatales, como hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal (incluyendo hematoma subdural) y hematuria.

No se debe administrar warfarina ni otros antagonistas de la vitamina K junto con Ibrutinib.

El uso de Ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas (agentes antiplaquetarios) puede aumentar el riesgo de hemorragias graves. Se observó un mayor riesgo de hemorragias con el uso de anticoagulantes que con el uso de agentes antiplaquetarios. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando es coadministrado con Ibrutinib, y monitorear los signos y síntomas de sangrado.

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

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

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

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con Ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes (>400000/µl) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar aplazar temporalmente la administración de Ibrutinib y vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según esté indicado.

Rotura del bazo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Infecciones

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

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

Han ocurrido casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), incluyendo casos mortales, tras el uso de Ibrutinib en el contexto de un tratamiento inmunosupresor previo o concomitante. Los médicos deben considerar la LMP en los diagnósticos diferenciales en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales nuevos o que empeoren. Si se sospecha de LMP se debe evaluar al paciente y suspender el tratamiento hasta que se descarte la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, que incluyan resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste, test en líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN viral JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

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

Citopenias

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Arritmias e insuficiencia cardíaca

Se ha notificado fibrilación auricular, aleteo auricular y casos de taquiarritmia ventricular e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Ibrutinib. Se han notificado casos de fibrilación y aleteo auricular especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se debe vigilar de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran manifestaciones cardiacas, incluyendo arritmia e insuficiencia cardíacas. Se debe realizar una evaluación clínica y un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que presenten síntomas de arritmia, mareos o desvanecimientos o disnea de aparición reciente.

En pacientes que presenten signos y/o síntomas de taquiarritmia ventricular, se debe interrumpir temporalmente Ibrutinib y realizar una evaluación clínica completa del beneficio/riesgo antes de que la reinstauración del tratamiento sea posible.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Accidentes cerebrovasculares

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

Síndrome de lisis tumoral (SLP)

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

Segundos tumores malignos primarios

En pacientes tratados con Ibrutinib en estudios clínicos ocurrieron otras neoplasias malignas (10 %), incluidos carcinomas no cutáneos (4 %). La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel no melanoma (6 %).

Cáncer de piel no melanoma (CPNM)

Se notificaron de forma más frecuente CPNM en los pacientes tratados con Ibrutinib que en los tratados con comparadores en los estudios fase III comparativos aleatorizados. Se debe monitorear a los pacientes por la aparición de CPNM.

Reactivación viral

Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, incluyendo eventos mortales, en pacientes en tratamiento con Ibrutinib. El estado del virus de la hepatitis B (VHB) se debe establecer antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib. Para pacientes que den positivo para infección por VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de VHB. Si los pacientes tienen serología positiva para VHB se debe consultar a un hepatólogo antes de empezar el tratamiento, y el paciente debe ser monitorizado y tratado según los protocolos de prevención de la reactivación de VHB.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión en pacientes tratados con Ibrutinib. Se debe controlar la presión arterial en pacientes tratados con Ibrutinib, e iniciar o ajustar la medicación antihipertensiva durante todo el tratamiento con Ibrutinib según corresponda.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

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

Interacción con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 con Ibrutinib puede aumentar la exposición a Ibrutinib y aumentar el riesgo de toxicidad. Por el contrario, la administración conjunta de inductores del CYP3A4 puede reducir la exposición a Ibrutinib y producir un riesgo de falta de eficacia. En la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de Ibrutinib con inhibidores potentes del CYP3A4 y con inductores potentes o moderados del CYP3A4 y se debe considerar su administración conjunta únicamente cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos potenciales. En el caso de que se tenga que utilizar un inhibidor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debidos a

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ibrutinib (ver ***PRECAUCIONES***). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con Ibrutinib.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

Se debe evitar el uso concomitante de Ibrutinib y medicamentos que son inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 ya que puede aumentar la exposición a Ibrutinib, y en consecuencia, el riesgo de toxicidad.

Inhibidores potentes del CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a Ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que la claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de Ibrutinib. En pacientes con neoplasias de células B que toman Ibrutinib con comida, la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 voriconazol aumenta la $C_{máx}$ 6,7 veces y el AUC 5,7 veces. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona, voriconazol, posaconazol y cobicistat).

Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 140 mg (una cápsula) durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente Ibrutinib (durante 7 días o menos). Se debe vigilar la aparición de signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Inhibidores moderados del CYP3A4*:* En pacientes con neoplasias de células B que toman Ibrutinib con comida, la administración concomitante del inhibidor del CYP3A4 eritromicina aumenta la $C_{máx}$ 3,4 veces y el AUC 3,0 veces. Si se prescribe un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., fluconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona y dronedarona), se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 280 mg (dos cápsulas) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

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

La administración conjunta de jugo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en 8 sujetos sanos, aumentó la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a Ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

La administración de Ibrutinib con inductores del CYP3A4 puede reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib, y producir un riesgo de falta de eficacia.

La administración concomitante de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a Ibrutinib en un 92 % y un 90 %, respectivamente. Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Las simulaciones sugirieron que efavirenz (inductor moderado de CYP3A) puede disminuir en 3 veces el AUC de Ibrutinib. Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia.
Se pueden usar inductores leves concomitantemente con Ibrutinib, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.
Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH que es más baja a pH más alto. Se observó una $C_{máx}$ más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días (ver ***FARMACOCINÉTICA***). No hay evidencia de que la $C_{máx}$ más baja tenga relevancia clínica. Los medicamentos que aumentan el pH del estómago (p. ej., los inhibidores de la bomba de protones) han sido usados sin restricciones en los estudios clínicos pivotales.
Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por Ibrutinib
Ibrutinib es un inhibidor in vitro de la P-gp y de la BCRP. Como no se dispone de datos clínicos sobre esta interacción, no se puede excluir que Ibrutinib inhiba a la P-gp intestinal y a la BCRP después de una dosis terapéutica. Para minimizar la posibilidad de una interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico oral estrecho, como la digoxina o el metotrexato, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de Ibrutinib. Ibrutinib puede también inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como la rosuvastatina.
En un estudio de interacciones medicamentosas en pacientes con neoplasias malignas de células B, una dosis única de 560 mg de Ibrutinib no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al sustrato CYP3A4 midazolam. En el mismo estudio, 2 semanas de tratamiento con Ibrutinib 560 mg diariamente no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), el sustrato de CYP3A4 midazolam, ni el sustrato de CYPP2B6 bupropión.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil/Anticoncepción
Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, Ibrutinib puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento con Ibrutinib.
Se debe aconsejar a los hombres que utilicen un método anticonceptivo efectivo mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento.
Embarazo
No debe utilizarse Ibrutinib durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver ***Datos preclínicos sobre seguridad***). Se debe informar al paciente sobre el peligro potencial para el feto.
Se debe realizar una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib.
Lactancia
Se desconoce si Ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Ibrutinib y hasta una semana luego de la última dosis.
Fertilidad
No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día) (ver ***Datos preclínicos sobre seguridad***). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se ha notificado fatiga, mareo y astenia en algunos pacientes que estaban tomando Ibrutinib, síntomas que deben tenerse en cuenta al evaluar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ibrutinib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Plasmaféresis

El tratamiento de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con Ibrutinib. No se requieren modificaciones de la dosis de Ibrutinib.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los siguientes efectos adversos se observaron en estudios de 13 semanas de duración realizados en ratas y perros. Se observó que Ibrutinib inducía efectos gastrointestinales (heces blandas/diarrea y/o inflamación) y depleción linfoide en ratas y perros con un Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) de 30 mg/kg/día en ambas especies. Teniendo en cuenta el AUC a la dosis clínica de 560 mg/día, los cocientes de AUC fueron de 2,6 y 21 al NOAEL en ratas macho y hembra, y de 0,4 y 1,8 al NOAEL en perros macho y hembra, respectivamente. Los márgenes para el Nivel Más Bajo con Efectos Observados (LOEL) (60 mg/kg/día) en el perro son de 3,6 veces (machos) y de 2,3 veces (hembras). En ratas, se observó atrofia moderada de las células acinares pancreáticas (considerado un efecto adverso) con dosis ≥100 mg/kg en ratas macho (margen de exposición de AUC de 2,6 veces), pero no se observó en hembras con dosis de hasta 300 mg/kg/día (21,3 veces el margen de exposición AUC). Se observó una ligera disminución del hueso trabecular y cortical en ratas hembra a las que se administró ≥100 mg/kg/día (20,3 veces el margen de exposición AUC). Todos los efectos gastrointestinales, linfoides y óseos remitieron después de unos períodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación.

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de ratones rasH2 de 6 meses a dosis por vía oral de hasta 2000 mg/kg/día, lo que resultó en exposiciones de aproximadamente 23 (hombres) a 37 (mujeres) veces más altas que la exposición en humanos a una dosis de 560 mg al día.

Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se ha probado en bacterias, células de mamíferos o en ratones. Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones a dosis de hasta 2000 mg/kg.

Toxicidad para la reproducción

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

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

Fertilidad

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

Tabla 18: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o durante el periodo de vigilancia poscomercialización en los pacientes con neoplasias malignas de células B[†]

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (Todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía[*, #]	14	8
		Infección de las vías respiratorias altas	20	1
		Infección cutánea[*]	15	3
	Frecuentes	Septicemia[*, #]	4	3
		Infección de las vías urinarias	9	2
		Sinusitis[*]	10	1
	Poco frecuentes	Infecciones criptocócicas[*]	<1	0
		Infecciones por Pneumocystis[*, #]	1	<1
		Infecciones por Aspergillus[*]	<1	<1
		Reactivación de la Hepatitis B[@, #]	<1	<1
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel distinto del melanoma[*]	6	1
		Carcinoma de células basales	4	<1
		Carcinoma espinocelular	2	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia[*]	38	29
		Trombocitopenia[*]	32	9
		Linfocitosis[*]	19	14
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	5	4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial[*, #, a]	2	<1
	No conocida	Shock anafiláctico[a]	No conocida	No conocida

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral[a]	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Cefalea	12 19	<1 1
	Frecuentes	Neuropatía periférica[*, a]	8	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular[a, #] Accidente isquémico transitorio[a]	<1 <1	<1 <1
	Raras	Ictus isquémico[a, #]	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca[a,*,#] Fibrilación auricular Taquiarritmia ventricular[*,a,#]	2 7 1	1 4 <1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia[*, #] Hematomas[*] Hipertensión[*]	32 25 18	1 1 8
	Frecuentes	Epistaxis Petequias	8 6	<1 0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural[#]	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis[*] Náuseas Estreñimiento	42 14 14 28 16	3 1 1 1 <1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática[*, a, #]	<1	<1
	No conocida	Cirrosis hepática[a]	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema[*]	35	3
	Frecuentes	Urticaria[a] Eritema[a] Onicoclasis[a]	1 2 3	<1 0 0
	Poco frecuentes	Angiodema[a] Paniculitis[*, a] Dermatosis neutrofílicas[*, a]	<1 <1 <1	<1 <1 <1
	No conocida	Síndrome de Stevens Johnson[a]	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético[*]	20 14 37	2 <1 3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia Edema periférico	22 18	1 1
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	11	<1

[†] Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.
# Incluye acontecimientos con desenlace mortal.
@ Término de nivel inferior (TNI) utilizado para la selección.
a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica

Las reacciones adversas más frecuentes en el estudio (≥20 %) fueron fatiga, hematomas, diarrea, trombocitopenia, estomatitis, espasmos musculares, náuseas, hemorragia, anemia y neumonía. La fibrilación auricular ocurrió en un paciente (2 %) y fue grado 3.

El 24 % de los pacientes que recibieron Ibrutinib interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción fueron fatiga y neumonía. En el 26% de los pacientes ocurrieron reacciones adversas que llevaron a reducción de la dosis.

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio descriptas en las **Tablas 19** y **20** reflejan la exposición a Ibrutinib con una mediana de duración de 4,4 meses en el Estudio 13.

Tabla 19: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10% de pacientes con IECH crónica (N= 42)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	57	12
	Pirexia	17	5
	Edema periférico	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*	40	0
	Erupción cutánea*	12	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	36	10
	Estomatitis*	29	2
	Náuseas	26	0
	Constipación	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	29	2
	Dolor musculoesquelético*	14	5
Trastornos vasculares	Hemorragia*	26	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía*	21	14**
	Infección de las vías respiratorias superiores	19	0
	Sepsis*	10	10
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	17	5
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	14	0
	Disnea	12	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalemia	12	7

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.
* Incluye múltiples términos ADR
** Incluye dos eventos con desenlace fatal.

Tabla 20: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con EICH crónica (N= 42)

	Porcentaje de pacientes (N= 42)	
	Todos los grados	Grado 3 o 4

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	(%)	(%)
Disminución de plaquetas	33	0
Disminución de neutrófilos	10	10
Disminución de hemoglobina	24	2

Se observó en pacientes neutropenia grado 4 (2%) emergente del tratamiento.

Otras reacciones adversas importantes

Interrupción y reducción de la dosis debido a reacciones adversas

El 6 % de los 1552 pacientes tratados con Ibrutinib para neoplasias malignas de células B suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Estas incluyeron neumonía, fibrilación auricular, trombocitopenia, hemorragia, neutropenia, exantema y artralgia. En aproximadamente el 8 % de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El 52 % de los 1552 pacientes tratados con Ibrutinib tenían ≥65 años. Las reacciones adversas de neumonía grado ≥3 o mayor (el 12 % de los pacientes de ≥65 años frente al 5 % de los menores de 65 años) y trombocitopenia (el 12 % de los pacientes de ≥65 años frente al 6 % de los menores de 65 años), se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

Seguridad a largo plazo

Se analizaron los datos de seguridad a largo plazo durante 5 años de 1284 pacientes (LLC/LLP no tratados n= 162, LLC/LLP recaída/refractaria n= 646 y LCM recaída/refractario n= 370 y MW n=106) tratados con Ibrutinib. La mediana de la duración del tratamiento para la LLC/LLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70 % y el 52 % de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31 % y el 17 % de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78 % y 46 % de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a Ibrutinib se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado ≥3 fue del 4 % (año 0-1), 7 % (año 1-2), 9 % (año 2-3), 9 % (año 3-4) y 9 % (año 4-5). La incidencia durante el período de 5 años fue del 11 %.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. En el estudio de fase I en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1400 mg/día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada. En un estudio independiente, una persona sana que recibió una dosis de 1680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas grado 4 (aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa). No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada deben ser vigilados estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

VILANOR®/IBRUTINIB 140 mg: Envases conteniendo 90 o 120 cápsulas duras.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58095

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51818989-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:29 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:30 -03:00

Proyecto de información para pacientes

VILANOR®

IBRUTINIB 140 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de *VILANOR®* detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento fue prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *VILANOR®* y para qué se utiliza?

¿Qué es *VILANOR®?*

VILANOR® es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Ibrutinib, el cual pertenece a los denominados inhibidores de la proteínquinasa.

¿Para qué se utiliza *VILANOR®?*

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

- Linfoma de Células del Manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Leucemia Linfática Crónica (LLC)/Linfoma de linfocitos pequeños (LLP), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, y a los ganglios linfáticos. Se utiliza en pacientes con LLC/LLP que no han sido previamente tratados o cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos. Se usa en pacientes con MW que no han sido tratados o cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Linfoma de Zona Marginal (LZM) que requiere medicamentos por vía oral o en inyección (tratamiento sistémico) y que hayan recibido algún tipo de tratamiento previo.
- Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica (EICH) después del fracaso de una o más líneas de tratamiento

¿Cómo funciona *VILANOR®?*

En LCM, LLC/LLP, MW, LZM y EICH ***VILANOR®*** actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del organismo que permite a las células tumorales a reproducirse y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, ***VILANOR®*** ayuda a destruir y reducir el número de células malignas. También puede enlentecerla evolución de la enfermedad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *VILANOR®*?

No utilice *VILANOR®*:

- Si es alérgico a Ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ***Ítem 7***)
- Si está tomando un medicamento a base de una planta llamada Hierba de San Juan o hipérico, utilizado para la depresión. Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar ***VILANOR®:***

- Si ha tenido alguna vez **hematomas o hemorragias** atípicas o si está tomando algún medicamento o suplemento que aumente el riesgo de sangrado (ver ***Uso de VILANOR® con otros medicamentos*** en este ítem).
- Si tiene o ha tenido **latidos del corazón irregulares** (arritmia), **insuficiencia cardíaca grave**, dificultad para respirar, debilidad, mareos, desmayos, dolor en el pecho o hinchazón de las piernas.
- Si tiene **problemas hepáticos o renales.**
- Si tiene una **infección.**
- Si **se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica**, especialmente si ésta ha afectado la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o intestino.
- Si **va a someterse a una intervención quirúrgica**; su médico posiblemente le pida que deje de tomar ***VILANOR®*** durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención.
- Si tiene o tuvo presión arterial alta, ya que puede requerir tratamiento con medicamentos antihipertensivos.
- Si tiene o ha tenido hepatitis por el virus de hepatitis B. ***VILANOR®*** podría activar la hepatitis B, lo que puede ser mortal. Su médico le realizará estudios para determinar si tiene esta infección antes de iniciar el tratamiento.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica (o si no está seguro), **consulte a su médico antes de tomar este medicamento.**

Contáctese de forma inmediata con su médico si mientras toma ***VILANOR®*** nota o alguien nota en usted:

- Pérdida de memoria, confusión, dificultad al caminar o pérdida de visión. Estos síntomas pueden deberse a una infección cerebral muy rara pero grave que puede ser mortal **(Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva** o LMP).
- Entumecimiento o debilidad repentinos de las extremidades (especialmente en un lado del cuerpo), confusión, problemas para hablar o entender a los demás, pérdida de la visión, dificultad para caminar, pérdida del equilibrio o falta de coordinación, dolor de cabeza intenso y abrupto sin causa conocida. Estos pueden ser los signos y síntomas de un **accidente cerebrovascular**.
- Dolor en la parte superior izquierda del abdomen, debajo de las costillas del lado izquierdo o en el hombro izquierdo después de interrumpir el tratamiento con ***VILANOR®.*** Pueden ser síntomas de **rotura del bazo**.
- Dificultad para respirar, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad o cansancio. Pueden ser signos de **insuficiencia cardíaca**.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, dolor corporal, síntomas gripales, cansancio, falta de aire, coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos (ictericia). Estos pueden ser signos de una **infección** vírica, bacteriana o fúngica.

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

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento
Síndrome de Lisis Tumoral (SLT): se han dado casos de niveles anormales de sustancias químicas en la sangre provocados por la destrucción rápida de las células cancerígenas durante el tratamiento y algunas veces incluso sin tratamiento. Esto puede conducir a disminución en la función renal, latido del corazón anormal o convulsiones. Su médico puede solicitarle análisis de sangre para comprobar SLT.
Linfocitosis: los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de los glóbulos blancos llamados linfocitos en ella durante las primeras semanas del tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que su enfermedad esté empeorando. El médico le solicitará un análisis de sangre antes o durante el tratamiento, y en casos raros puede que tenga que administrarle otro medicamento. Hable con su médico sobre el significado de los resultados de estas pruebas.

Niños y adolescentes
VILANOR® no se debe utilizar en niños ni adolescentes, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Uso de *VILANOR®* con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta, a base de plantas medicinales y los suplementos, ya que ***VILANOR®*** puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar la manera en que ***VILANOR®*** actúa.
***VILANOR®* puede producir sangrados más fácilmente.** Eso significa que debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos que aumentan el riesgo de sangrado. Esto incluye:
- **Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)** como ibuprofeno o naproxeno.
- **Anticoagulantes** como warfarina, heparina u otros medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos.
- **Suplementos que pueden aumentar el riesgo de sangrado**, como aceite de pescado, vitamina E o semillas de lino.
Si alguna de estas situaciones aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar ***VILANOR®***.

Informe también a su médico si toma alguno de los medicamentos siguientes, ya que pueden aumentar o reducir la cantidad de ***VILANOR®*** en sangre:
- Medicamentos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Medicamentos para tratar las infecciones producidas por hongos: posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol o voriconazol
- Medicamentos para la infección por VIH: ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir o fosamprenavir
- Medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia: aprepitant
- Medicamentos para la depresión: nefazodona
- Medicamentos llamados inhibidores de las quinasas para el tratamiento de otros cánceres: crizotinib o imatinib
- Medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio para la presión arterial alta o dolor en el pecho: diltiazem o verapamilo
- Medicamentos llamados estatinas para tratar el colesterol alto: rosuvastatina
- Medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: amiodarona o dronedarona
- Medicamentos para prevenir las convulsiones o para tratar la epilepsia o un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína.

Si alguna de estas situaciones aplica a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar ***VILANOR®***.
Si está tomando digoxina, para los problemas del corazón, o metotrexato, para tratar otros tipos de cáncer y para reducir la actividad del sistema inmunológico (p. ej., para artritis reumatoidea o psoriasis), debe tomarlo como mínimo 6 horas antes o después de ***VILANOR®***.

Uso de *VILANOR®* con alimentos
No tome *VILANOR®* con pomelo ni con naranjas amargas: esto significa que no puede comerlos, beber su jugo ni tomar un suplemento que lo contengan, ya que pueden aumentar la cantidad de ***VILANOR®*** en sangre.

Embarazo, lactancia y fertilidad
No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
No debe utilizar ***VILANOR®*** durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de ***VILANOR®*** en mujeres embarazadas.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de recibir ***VILANOR®***, para no quedar embarazadas durante el tratamiento con ***VILANOR®***. Si usa anticonceptivos hormonales, como comprimidos o dispositivos anticonceptivos, debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p.ej., preservativos).
Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.
No amamante mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Es posible que sienta cansancio o mareo después de tomar ***VILANOR®***, lo que puede afectar su capacidad de conducir o usar herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo utilizar *VILANOR®*?

Siga las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Si toma más *VILANOR®* del que debe
Si ha tomado más ***VILANOR®*** del que debiera, informe a su médico o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo las cápsulas y esta guía.

Si olvidó tomar *VILANOR®*
- Si se olvida una dosis, puede tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si tiene dudas, hable con su médico sobre cuándo debe tomar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con *VILANOR®*
No deje de tomar este medicamento salvo que se lo indique su médico.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de *VILANOR®*?

Al igual que todos los medicamentos, este ***VILANOR®*** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Deje de tomar *VILANOR®* y avise inmediatamente a un médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos: erupción cutánea con ronchas y picazón, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar teniendo una reacción alérgica al medicamento.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de infección (por virus, bacterias u hongos). Pueden incluir infecciones de nariz, senos para nasales o garganta (infecciones de las vías respiratorias altas) o infecciones de los pulmones o de la piel.
- Sangrado, hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas.
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Náuseas, vómitos
- Diarrea, es posible que su médico tenga que administrarle un tratamiento de reposición de líquidos y sales o algún otro medicamento
- Erupción cutánea
- Fiebre
- Dolor en brazos o piernas
- Dolor en la espalda o en las articulaciones
- Calambres, dolor o espasmos musculares

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de los glóbulos blancos llamados neutrófilos y linfocitos.
- Nivel alto de ácido úrico en la sangre (observado en análisis de sangre), que puede causar gota
- Manos, tobillos o pies hinchados
- Tensión arterial alta
- Aumento de los niveles de creatinina en la sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones de las vías urinarias
- Sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel
- Sangre en materia fecal o en orina, mayor sangrado en la menstruación, sangrado de una herida que no puede detenerse: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el estómago o intestino.
- Insuficiencia cardíaca
- Aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular, mareos, dificultad para respirar, malestar en el pecho (síntomas de arritmias o alteraciones de la frecuencia cardíaca)
- Aumento del número o la proporción de glóbulos blancos en los análisis de sangre
- Descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)
- Cáncer de piel no melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espinocelular
- Enrojecimiento de la piel
- Visión borrosa
- Infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia)
- Inflamación de las vías respiratorias y pulmón que puede producir un daño permanente (enfermedad pulmonar intersticial)
- Rotura de las uñas
- Debilidad, entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o los pies, o en otras partes del cuerpo (neuropatía periférica).
- Reacción alérgica, algunas veces graves, que puede incluir cara, labio, boca, lengua o garganta hinchados, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picazón (urticaria).

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

- Insuficiencia hepática, incluyendo casos con resultado mortal
- Infecciones causadas por hongos (fúngicas) graves.
- Reactivación de la hepatitis B
- Confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el cerebro.
- Niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocados por la ruptura rápida de células cancerígenas (síndrome de lisis tumoral).
- Inflamación del tejido adiposo debajo de la piel (paniculitis).
- Episodio transitorio o permanente de disminución de la función cerebral o nerviosa causado por pérdida del flujo sanguíneo, ictus (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio)
- Ulceración dolorosa de la piel (pioderma gangrenosa) o placas dolorosas rojas y elevadas en la piel, fiebre y aumento de los glóbulos blancos (pueden ser signos de dermatosis neutrofílica febril aguda o síndrome de Sweet).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)
- Aumento importante del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren (síndrome de leucostasia).

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens Johnson) o con hinchazón de cara, dificultad para respirar, desmayo o disminución de la presión arterial (shock anafiláctico).
-Lesión hepática crónica que puede provocar la formación de cicatrices con disminución de la función del hígado (cirrosis hepática).

Otros efectos adversos muy frecuentes en pacientes con EICH:
- Cansancio
- Hematomas
- Diarrea
- Llagas en la boca (estomatitis)
- Espasmos musculares
- Náuseas
- Neumonía

La diarrea es un efecto adverso frecuente en los pacientes que toman ***VILANOR®***. Beba mucho líquido durante el tratamiento con ***VILANOR®*** para ayudar a reducir el riesgo de pérdida excesiva de líquido (deshidratación) por la diarrea. Informe a médico si presenta diarrea que no desaparece.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con *VILANOR®*

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. Si ingiere una dosis superior a la recomendada debe ser vigilado estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de *VILANOR®*

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Información adicional de *VILANOR®*

Composición de *VILANOR®*
- El principio activo es Ibrutinib. Cada cápsula dura contiene 140 mg de Ibrutinib.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Los demás componentes son: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Polivinilpirrolidona, Dióxido de titanio, Gelatina, Colorante amarillo de quinolina, Colorante rojo FDC 40, Azorrubina laca alumínica, Metilparabeno, Propilparabeno.

Presentación de *VILANOR®*

VILANOR®/IBRUTINIB 140 mg: Envases conteniendo 90 o 120 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunícate al 0800-333-3551
www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58095

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51819147-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: EX-2020-41816861 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:48 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 16:42:49 -03:00