



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-19874153-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-19874153-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VILANOR COMPRIMIDOS / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, IBRUTINIB 140 mg – 280 mg – 420 mg – 560 mg; aprobado por Certificado N° 59.942.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VILANOR COMPRIMIDOS / IBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, IBRUTINIB 140 mg – 280 mg – 420 mg – 560 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: rótulo primario 140 mg: IF-2024-26926945-APN-DERM#ANMAT – rótulo primario 280 mg: IF-2024-26926874-APN-DERM#ANMAT – rótulo primario 560 mg: IF-2024-26926747-APN-DERM#ANMAT – rótulo secundario 140 mg: IF-2024-26926682-APN-DERM#ANMAT – rótulo secundario 280 mg: IF-2024-26927409-APN-DERM#ANMAT – rótulo secundario 420 mg: IF-2024-26987179-APN-DERM#ANMAT – rótulo secundario 560 mg: IF-2024-26987098-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-26926997-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-26927038-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.942 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-19874153-APN-DGA#ANMAT

Jfs



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 280 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 28 comprimidos recubiertos de Ibrutinib 280 mg

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 280 mg.

Excipientes: c.s.

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° 59.942**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo secundario 280 mg - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:38 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 420 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 28 comprimidos recubiertos de Ibrutinib 420 mg

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 420 mg.
Excipientes: c.s.

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° 59.942**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo secundario 420 mg - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 11:09:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 11:09:27 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 560 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 28 comprimidos recubiertos de Ibrutinib 560 mg

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 560 mg.

Excipientes: c.s.

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° 59.942**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo secundario 560 mg - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 11:09:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 11:09:23 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Lea esta guía de *VILANOR comprimidos* 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 ha sido 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 comprimidos* y para qué se utiliza?

¿Qué es *VILANOR comprimidos*?

VILANOR comprimidos es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Ibrutinib, el cual pertenece a los denominados inhibidores de las proteínquinasas.

¿Para qué se utiliza *VILANOR comprimidos*?

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 Linfocítica Crónica (LLC), 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 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 o en los pacientes para los que la quimioterapia administrada junto con un anticuerpo monoclonal no sea un tratamiento apropiado.

¿Cómo funciona *VILANOR comprimidos*?

En LCM, LLC y MW, ***VILANOR comprimidos*** actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del organismo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, ***VILANOR® comprimidos*** ayuda a destruir y reducir el número de células del cáncer. También puede entretener la evolución de la enfermedad.

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

No utilice *VILANOR comprimidos*:

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

Advertencias y precauciones

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

- Si ha tenido alguna vez hematomas o hemorragias atípicas o si está tomando algún medicamento o suplemento que aumente el riesgo de sangrado.
- Si tiene o ha tenido latidos del corazón irregulares (arritmia), insuficiencia cardíaca grave, dificultad para respirar, debilidad, mareo, aturdimiento, desmayos, dolor en el pecho o hinchazón de las piernas.
- Si tiene problemas hepáticos o renales.
- Si tiene la tensión arterial alta.
- Si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si esta ha afectado la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o el intestino.
- Si va a someterse a una intervención quirúrgica, su médico posiblemente le pida que deje de tomar **VILANOR comprimidos** durante un corto período de tiempo (3 a 7 días) antes y después de la intervención. 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 comprimidos** 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 comprimidos**. 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.
- 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.

Efectos sobre el corazón

El tratamiento con Ibrutinib puede afectar al corazón, especialmente si ya padece: enfermedades cardíacas como arritmias, insuficiencia cardíaca y presión arterial alta; diabetes o tiene una edad avanzada. Los efectos pueden ser graves y podrían causar la muerte, incluso a veces la muerte súbita. Se comprobará la función de su corazón antes y durante el tratamiento con Ibrutinib. Hable con su médico inmediatamente si siente falta de aire, tiene dificultad para respirar cuando está acostado, hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas y debilidad o cansancio durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que pueden ser signos de insuficiencia cardíaca.

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.

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

Niños y adolescentes

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

Uso de VILANOR comprimidos 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 comprimidos** puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar la manera en que **VILANOR comprimidos** actúa.

VILANOR comprimidos 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 comprimidos**.

Informe también a su médico si toma alguno de los medicamentos siguientes, ya que pueden aumentar o reducir la cantidad de **VILANOR comprimidos** en sangre:

- Medicamentos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina

- 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 comprimidos**.

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 comprimidos**.

Uso de VILANOR comprimidos con alimentos

No tome VILANOR comprimidos 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 comprimidos** 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 comprimidos** durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de **VILANOR comprimidos** 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 comprimidos**, para no quedar embarazadas durante el tratamiento con **VILANOR comprimidos**. 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 comprimidos**, lo que puede afectar su capacidad de conducir o usar herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo debo tomar VILANOR comprimidos?

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

¿Cómo tomar VILANOR comprimidos?

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

Si toma más VILANOR comprimidos del que debe:

Si ha tomado más **VILANOR comprimidos** del que debiera, informe a su médico o acuda inmediatamente a un hospital. Lleve consigo los comprimidos y esta guía.

Si olvidó tomar VILANOR comprimidos

- 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 comprimidos

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 comprimidos?

Al igual que todos los medicamentos, **VILANOR comprimidos** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Deje de tomar VILANOR comprimidos 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.

Informe 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.
- 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

- Dolor en brazos o piernas
- Dolor en la espalda o en las articulaciones
- Calambres, dolor o espasmos musculares
- Número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de los glóbulos blancos
- Aumento en el número o proporción de glóbulos blancos
- Nivel alto de ácido úrico en la sangre (observado en análisis de sangre), que puede causar gota
- Manos, tobillos o pies hinchados
- Tensión arterial alta
- Aumento de los niveles de creatinina en la sangre.

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

- Infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia).
- Infecciones de las vías urinarias.
- Sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel.
- Sangre en 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).
- 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.
- Visión borrosa.
- Enrojecimiento de la piel.
- 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).

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

- Insuficiencia hepática, incluyendo casos con resultado mortal.
- Infecciones causadas por hongos (fúngicas) graves.
- Confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el cerebro.
- Niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocados por la ruptura rápida de células cancerígenas (síndrome de lisis tumoral).
- Reacción alérgica, que puede incluir hinchazón de la cara, labio, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picor (urticaria).
- Inflamación del tejido adiposo debajo de la piel (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).
- Sangrado en el ojo.
- Paro cardíaco
- Taquicardia (latidos anormalmente rápidos del corazón)

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

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas)

- Aumento importante del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren (síndrome de leucostasis)
- Erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de *Stevens Johnson*).

5. Sobredosificación con VILANOR® comprimidos

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® comprimidos

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

7. Información adicional de VILANOR comprimidos

Composición de VILANOR comprimidos:

Cada comprimido recubierto contiene 140, 280, 420 o 560 mg de Ibrutinib.

Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

Presentación de VILANOR comprimidos

Envase conteniendo 28 y 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fvg.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> 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



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551 (Exclusivo para Argentina)
www.tuteurpuentes.com.ar

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 59.942

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - inf pacientes - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:06 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

Proyecto de Prospecto

VILANOR comprimidos
IBRUTINIB 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 280 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 420 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 560 mg. Excipientes: manitol, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa sódica, sodio lauril sulfato, dióxido de silicio coloidal, magnesio estearato, opadry II blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Linfoma de Células del Manto

VILANOR comprimidos en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario.

Leucemia Linfocítica Crónica

VILANOR comprimidos en monoterapia o en combinación con rituximab o con obinutuzumab o con venetoclax está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) que no han sido tratados previamente.

VILANOR comprimidos 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.

Macroglobulinemia de Waldenström

VILANOR comprimidos 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 inmunoterapia no se considera apropiada.

VILANOR comprimidos en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MW.

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

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

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

Propiedades farmacodinámicas

Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento, se ha observado en casi tres cuartos de los pacientes con LLC tratados con Ibrutinib un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento $\geq 50\%$ con respecto al valor basal y recuento absoluto $> 5000/\mu\text{l}$), a menudo asociado a una disminución de la linfadenopatía. Este efecto se ha observado también en casi un tercio de los pacientes con LCM en recaída o refractarios 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 con Ibrutinib y generalmente remite en una media de 8 semanas en pacientes con LCM y 14 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., $> 400000/\mu\text{l}$).

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

Agregación plaquetaria in vitro

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

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 supratrapéutica 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 del 90%: -9,4, -1,1] a una $C_{\text{máx}}$ de 719 ng/ml seguida de una dosis supratrapéutica de 1680 mg).

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma Células del Manto

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM en recaída o refractario se evaluó en un único estudio abierto y multicéntrico de fase II (Estudio 1) realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad era de 68 años (intervalo: de 40 a 84 años), el 77% eran varones y el 92% caucásicos. Se excluyó del estudio a los pacientes con un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 3 . La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue de 3 (intervalo: de 1 a 5 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a

altas dosis en el 35%, bortezomib previo en el 43%, lenalidomida previa en el 24% y trasplante autólogo o alogénico de células madre previo 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). La variable primaria 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: TRG y DR en pacientes con LCM en recaída o refractario (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 respuesta global a Ibrutinib fue independiente del tratamiento previo recibido, incluido bortezomib y lenalidomida, y también fue independiente 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 III, que incluía 280 pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo (Estudio 2). 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 ambos brazos 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 era 2 (intervalo: de 1 a 9 tratamientos), incluyendo quimioterapia previa a altas dosis en el 51%, bortezomib previo en el 18%, lenalidomida previa en el 5% y trasplante de células madre previo 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% presentaba enfermedad extraganglionar y el 54% presentaba afectación de la médula ósea en la selección.

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

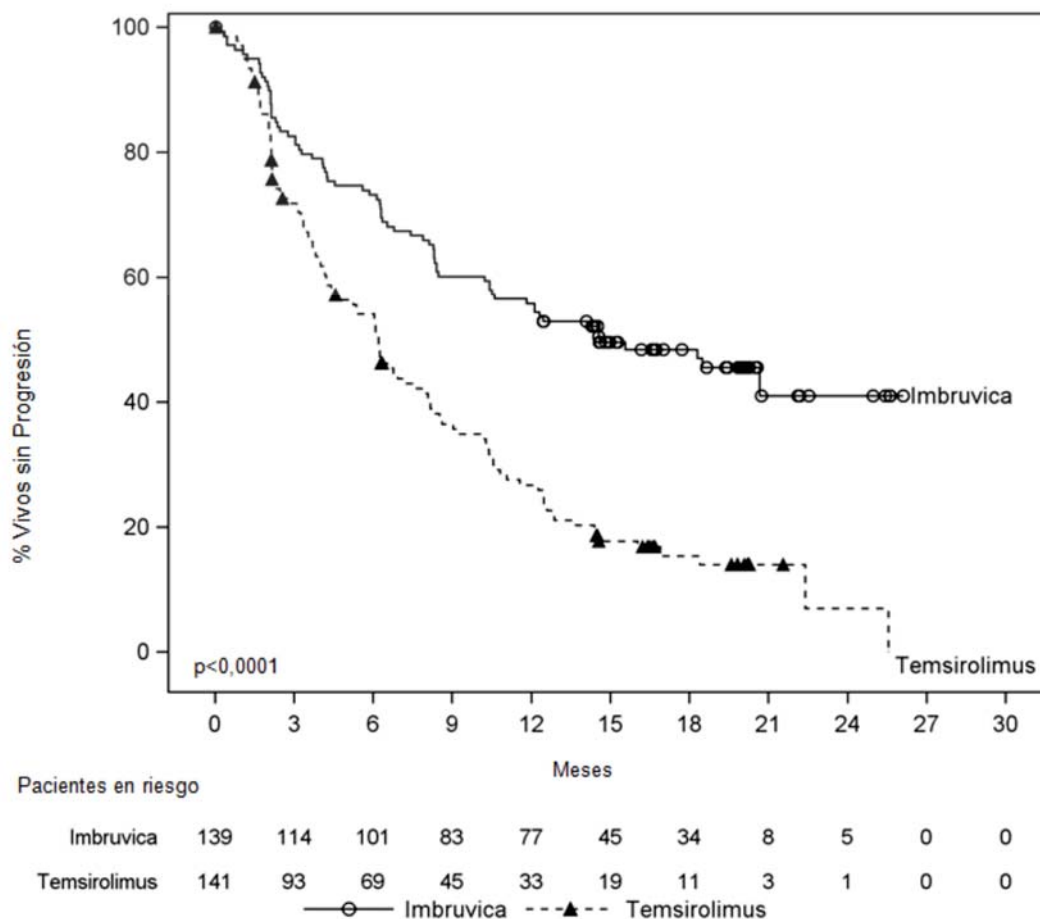
Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio 2)

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=sobrevida 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 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
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 excluyera el uso en primera línea de inmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

Los pacientes (n=269) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib cada uno hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o clorambucilo a la 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 intrapaciente 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 de 65 a 90 años), el 63% eran varones y el 91% caucásicos. El 91% de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1 y el 9% presentaban un estado funcional basal del ECOG de 2. El estudio incluyó a 269 pacientes con LLC. En el momento basal, el 45% presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 35% de los pacientes presentaban al menos un tumor ≥ 5 cm, el 39% con anemia en el momento basal, el 23% con trombocitopenia en el momento basal, el 65% presentaba elevación de la microglobulina $\beta_2 > 3500$ mcg/l, el 47% presentaba *clearance* de creatinina (ClCr) < 60 ml/min, el 20% de los pacientes presentaba *del11q*, el 6% presentaba *del17p*/mutación de la proteína tumoral 53 (TP53) y el 44% presentaba 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.

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%; hemoglobina 84,3% frente a 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

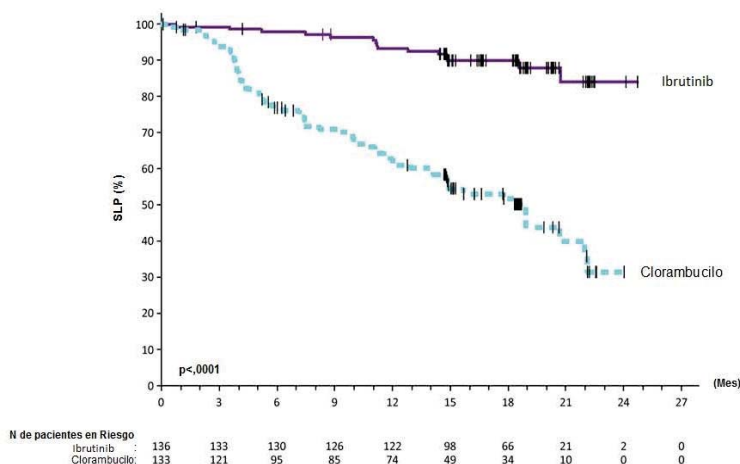
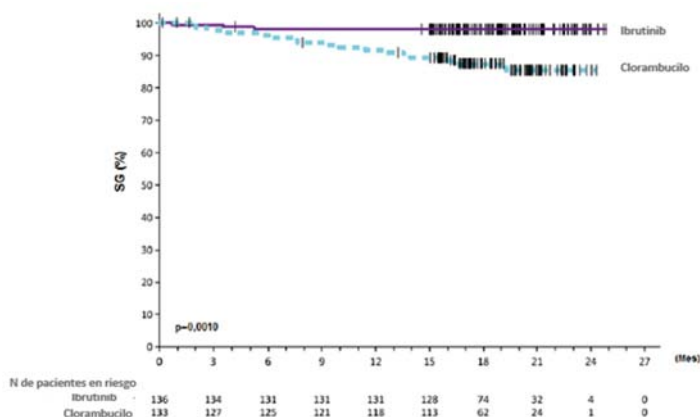


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SG (población ITT) en el Estudio 3

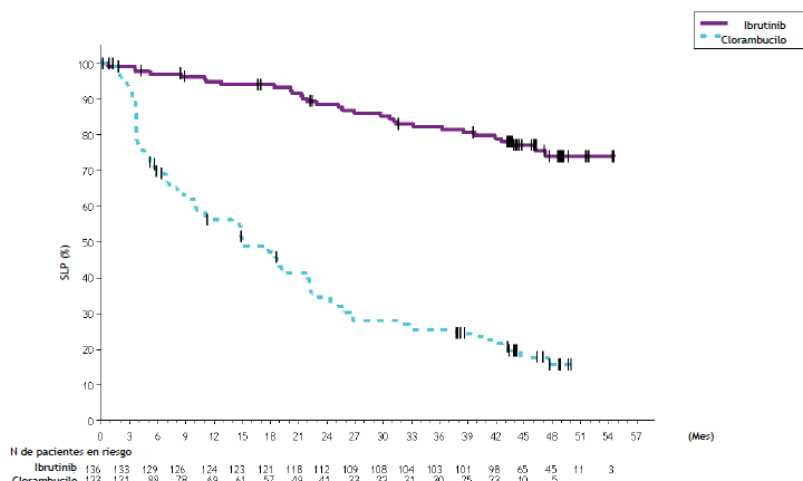


Seguimiento durante 48 meses

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 del 95% (10,22; 19,35)] en el brazo de clorambucilo; (HR=0,14 [IC del 95% (0,09; 0,21)]). La SLP estimada a los 4 años fue del 73,9% en el brazo de Ibrutinib y del 15,5% en el brazo de clorambucilo, respectivamente. 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 brazo de clorambucilo. La tasa de RC según los criterios del IWCLL fue del 16,2% en el brazo de Ibrutinib y del 3% en el brazo de 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 en el Estudio 3 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 más a fondo en un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 4) de Ibrutinib en combinación con obinutuzumab frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab. En el estudio participaron pacientes con 65 años o más, <65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por un $\text{CrCl} < 70$ ml/min o presencia de *del17p*/mutación TP53. Se aleatorizó a los pacientes ($n=229$) en proporción 1:1 para recibir Ibrutinib 420 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o clorambucilo en una dosis de 0,5 mg/kg los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos brazos, los pacientes recibieron 1000 mg de obinutuzumab los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, y después tratamiento el primer día de los 5 ciclos posteriores (6 ciclos en total, 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 era de 71 años (intervalo de 40 a 87 años), el 64% de los pacientes eran varones y el 96%, caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 (48%) o de 1-2 (52%). En el momento basal, el 52% presentaban un estadio clínico avanzado (Estadio III o IV de Rai), el 32% presentaban enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), el 44% tenían anemia basal, el 22% tenían trombocitopenia basal, el 28% presentaban un $\text{CrCL} < 60$ 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 presentaban LLC/LLP con factores de alto riesgo (*del17p*/mutación TP53 [18%], *del11q* [15%] o IGHV no mutado [54%]). La SLP evaluada por el CRI conforme a 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 brazo 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 + obinutuzumab N= 113	Clorambucilo + obinutuzumab 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

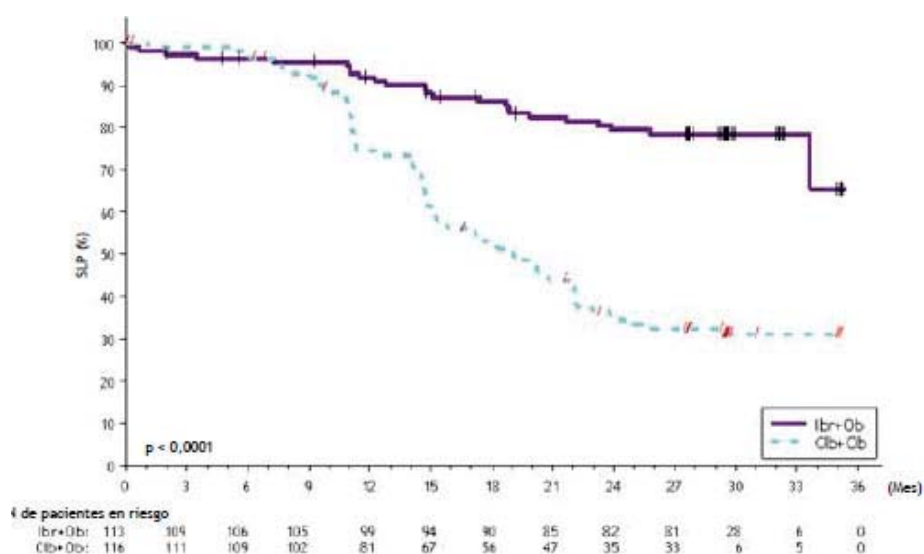
IC= intervalo de confianza; HR= hazard ratio; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

^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 (*del17p*/mutación TP53, *del11q* o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,15 [IC del 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 del 95% (67,3; 86,7)] y 15,5% [IC del 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 (<i>del17p</i> /TP53/ <i>del11q</i> /IGHV no mutado)			

Sí	148	0,154	0,087- 0,270
No	81	0,521	0,221- 1,231
del17p/TP53			
Sí	41	0,109	0,031- 0,380
No	188	0,275	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 o mayor 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 más a fondo en un estudio fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto (Estudio 5) de Ibrutinib en combinación con rituximab (IR) versus el estándar de inmunoterapia 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/m² y la ciclofosfamida fue administrada a dosis de 250 mg/m², 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/m² en el día 1 del primer ciclo, 325 mg/m² en el día 2 del primer ciclo y 500 mg/m² 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 varones y el 90% eran 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% de los pacientes presentaban Estadio III o IV de Rai y el 59% de los pacientes presentaban 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 para el Estudio 5 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

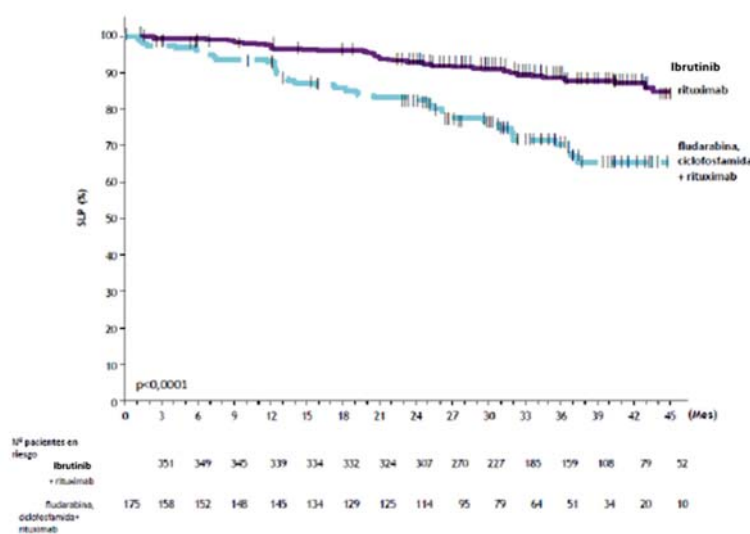
Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab (IR) N=354	Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR) N=175
Sobrevida libre de progresión		
Número de episodios (%)	41 (12)	44 (25)
Progresión de la enfermedad	39	38
Episodios de muerte	2	6
Mediana (IC 95 %), meses	NE (49,4- NE)	NE (47,1- NE)
HR (IC 95 %)	0,34 (0,22- 0,52)	
Valor p ^a	<0,0001	
Sobrevida 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.

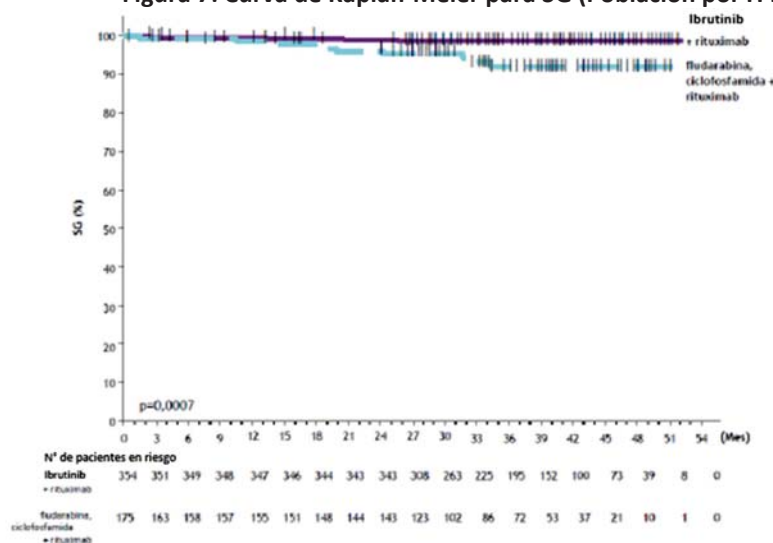
Tabla 7: Análisis de la SLP por subgrupos en el Estudio 5

	N	Razón de riesgo	IC 95 %
Todos los sujetos	529	0,340	0,222- 0,522
Riesgo alto (<i>del17p/TP53/del11q/IGHV</i> 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
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



Tratamiento combinado de duración fija

La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con Ibrutinib en combinación con venetoclax frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab en pacientes con LLC previamente no tratada fueron evaluadas en un estudio fase 3, aleatorizado y abierto (Estudio 6). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 65 años o más, y pacientes adultos <65 años con una puntuación CIRS >6 o un *clearance* de creatina ≥30 a <70 ml/min. Los pacientes con del 17p o con mutaciones conocidas de TP53 fueron excluidos del estudio. Los pacientes (n=211) fueron aleatorizados 1:1 para recibir Ibrutinib en combinación con venetoclax o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. Los pacientes del grupo de Ibrutinib más venetoclax recibieron Ibrutinib en monoterapia durante 3 ciclos, seguido de Ibrutinib en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo una pauta de ajuste de la dosis de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días. Ibrutinib se administró a una dosis de 420

11

mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg. Los pacientes aleatorizados al grupo de clorambucilo más obinutuzumab recibieron el tratamiento durante 6 ciclos. Obinutuzumab se administró a una dosis de 1.000 mg los días 1, 8 y 15 del ciclo 1. En los ciclos 2 a 6 se administraron 1.000 mg de obinutuzumab el día 1. Se administró clorambucilo a una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal los días 1 y 15 de los ciclos 1 a 6. Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del IWCLL tras la finalización de cualquiera de las dos pautas de duración fija podían ser tratados con Ibrutinib en monoterapia.

La mediana de edad fue de 71 años (intervalo de 47 a 93 años), el 58% eran varones y el 96% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 (35%), 1 (53%) o 2 (12%). En el estado basal, el 18% de los pacientes presentaban LLC con del11q y el 52% IGHV no mutado.

En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 25% de los pacientes tenía una carga tumoral elevada. Después de 3 ciclos de tratamiento de preinclusión con Ibrutinib en monoterapia, el 2% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático ≥ 10 cm o cualquier ganglio linfático ≥ 5 cm y recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/l$. Con una mediana de seguimiento del estudio de 28 meses, los resultados de eficacia del estudio 6 evaluados por un CRI conforme a los criterios del IWCLL se muestran en la Tabla 8, la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 8 y las tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) se muestra en la tabla 9.

Tabla 8: Resultados de eficacia en el Estudio 6

Variable ^a	Ibrutinib + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105
Sobrevida libre de progresión		
N° de episodios (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (IC del 95%), meses	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (IC del 95%), meses	0,22 (0,13; 0,36)	
Valor p ^b	<0,0001	
Tasa de respuesta completa (%) ^c	38,7	11,4
IC del 95%	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Valor p ^d	<0,0001	
Tasa de respuesta global (%) ^e	86,8	84,8
IC del 95%	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Basado en la evaluación del CRI.

^b El valor p es de análisis log-rank no estratificado.

^c Incluye 3 pacientes del grupo de Ibrutinib + venetoclax con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi).

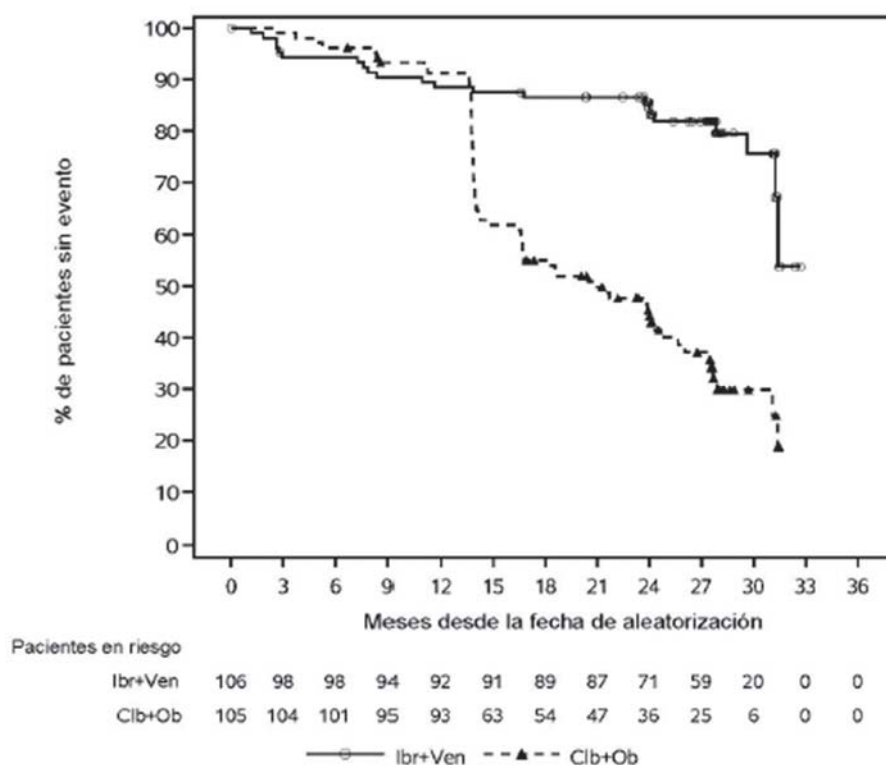
^d El valor p es de la prueba de la χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

^e Respuesta global = RC+RCi+RPg+RP

RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación medular incompleta; HR = hazard ratio; NE = no

evaluable; RPg = respuesta parcial ganglionar; RP = respuesta parcial

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población ITT) en pacientes con LLC en el Estudio 6



El efecto del tratamiento de Ibrutinib más venetoclax fue consistente en la población con LLC de alto riesgo (mutación TP53, del 11q o IGHV no mutado), con un HR para la SLP de 0,23 [IC del 95% (0,13; 0,41)].

Los datos de supervivencia global no eran maduros. Con una mediana de seguimiento de 28 meses, no había diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con un total de 23 muertes: 11 (10,4%) en el grupo de Ibrutinib más venetoclax y 12 (11,4%) en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab con un HR de la SG de 1,048 [IC del 95% (0,454, 2,419)]. Después de 6 meses de seguimiento adicional se notificaron 11 (10,4%) y 16 (15,2%) muertes en el grupo de Ibrutinib más venetoclax y en el grupo de clorambucilo más obinutuzumab, respectivamente, con un HR de la SG estimada de 0,760 [IC del 95% (0,352; 1,642)].

Tabla 9: Tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual en el Estudio 6

	Análisis de SMP ^a		Citometría de flujo ^b	
	Ibrutinib + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105	Ibrutinib + Venetoclax N=106	Clorambucilo + Obinutuzumab N=105
Tasa de negatividad de EMR				
Médula ósea, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC del 95%	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Valor p	<0,0001			
Sangre periférica, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC del 95%	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Tasa de negatividad de EMR a los tres meses después de la finalización del tratamiento				

Médula ósea, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC del 95%	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Sangre periférica, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC del 95%	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

Los valores p son de la prueba de la χ^2 de *Cochran-Mantel-Haenszel*. El valor p para la tasa de negatividad de EMR en médula ósea por SMP fue el análisis primario de la EMR.

^a Basado en el umbral de 10^{-4} usando un análisis de secuenciación masiva en paralelo (clonoSEQ).

^b La EMR se evaluó por citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea según el laboratorio central. La definición de negatividad fue <1 célula LLC por cada 10.000 leucocitos ($<1 \times 10^4$).

IC = intervalo de confianza; SMP = secuenciación masiva en paralelo.

Doce meses después de la finalización del tratamiento las tasas de negatividad de EMR en sangre periférica fueron de 49,1% (52/106) por análisis de SMP y de 54,7% (58/106) por citometría de flujo en pacientes tratados con Ibrutinib más venetoclax y, en el momento de medición correspondiente, eran de 12,4% (13/105) por análisis de SMP y de 16,2% (17/105) por citometría de flujo en pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab.

Se notificó SLT en 6 pacientes tratados con clorambucilo más obinutuzumab y no se notificó ningún SLT en los tratados con Ibrutinib en combinación con venetoclax.

La seguridad y eficacia del tratamiento de duración fija con Ibrutinib en combinación con venetoclax en pacientes con LLC previamente no tratada fueron evaluadas en una cohorte de un estudio multicéntrico fase 2, de 2 cohortes (Estudio 7). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente con LLC de 70 años o menos. El estudio incluyó a 323 pacientes, de los cuales 159 pacientes fueron incluidos en el tratamiento de duración fija que consistía en 3 ciclos de Ibrutinib en monoterapia seguido de Ibrutinib en combinación con venetoclax durante 12 ciclos (incluyendo una pauta de ajuste de la dosis de 5 semanas). Cada ciclo fue de 28 días.

Ibrutinib se administró a una dosis de 420 mg diarios. Venetoclax se administró diariamente, empezando con 20 mg durante 1 semana, seguidos de 1 semana en cada nivel de dosis de 50 mg, 100 mg y 200 mg, y después la dosis diaria recomendada de 400 mg. Los pacientes con progresión confirmada de acuerdo con los criterios del IWCLL tras completar el tratamiento de duración fija podían ser tratados de nuevo con Ibrutinib en monoterapia.

La mediana de edad era de 60 años (intervalo de 33 a 71 años), el 67% eran varones y el 92% eran caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional basal del ECOG de 0 (69%) o 1 (31%). En el estado basal, el 13% de los pacientes presentaban mutación del 17p, el 18% del 11q, el 17% del 17p/TP53, el 56% IGHV no mutado y el 19% un cariotipo complejo. En la evaluación basal del riesgo de síndrome de lisis tumoral, el 21% de los pacientes tenía una carga tumoral elevada.

Después de 3 ciclos de tratamiento de preinclusión con Ibrutinib en monoterapia, el 1% de los pacientes tenía una carga tumoral alta. La carga tumoral alta se definió como cualquier ganglio linfático ≥ 10 cm o cualquier ganglio linfático ≥ 5 cm y recuento absoluto de linfocitos $\geq 25 \times 10^9/l$.

Con una mediana de seguimiento del estudio de 28 meses, los resultados de eficacia del Estudio 7 evaluados por un CRI conforme a los criterios del IWCLL se muestran en la Tabla 10 y las tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual (EMR) se muestran en la Tabla 11.

Tabla 10: Resultados de eficacia en el Estudio 7 (cohorte de duración fija)

Variable ^a	Ibrutinib + Venetoclax	
	Sin del17p (N=136)	Todos (N=159)

Tasa de respuesta global, n (%) ^b	130 (95,6)	153 (96,2)
IC del 95% (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Tasa de respuesta completa, n (%) ^c	83 (61,0)	95 (59,7)
IC del 95% (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediana de duración de la RC, meses (intervalo) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a Basado en la evaluación del CRI.

^b Respuesta global = RC + RCi + RPg + RP

^c Incluye 3 pacientes con una respuesta completa con recuperación medular incompleta (RCi).

^d El signo '+' indica una observación censurada.

RC = respuesta completa; RCi = respuesta completa con recuperación medular incompleta; RPg = respuesta parcial ganglionar; RP = respuesta parcial; NE = no evaluable.

Tabla 11: Tasas de negatividad de la enfermedad mínima residual en el Estudio 7 (cohorte de duración fija)

Variable	Ibrutinib + Venetoclax	
	Sin del17p (N=136)	Todos (N=159)
Tasa de negatividad de EMR		
Médula ósea, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC del 95%	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Sangre periférica, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC del 95%	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Tasa de negatividad de EMR a los tres meses después de la finalización del tratamiento		
Médula ósea, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC del 95%	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Sangre periférica, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC del 95%	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

La EMR se evaluó por citometría de flujo de sangre periférica o médula ósea según el laboratorio central. La definición de negatividad fue <1 célula LLC por cada 10.000 leucocitos (<1×10⁴).

IC = intervalo de confianza.

En pacientes con la mutación del 17p/TP53 (n=27) en el Estudio 7 la tasa de respuesta global basada en la evaluación del CRI fue de 96,3%, la tasa de respuesta completa fue de 55,6% y no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta completa (intervalo, 4,3 a 22,6 meses). La tasa de negatividad de EMR en pacientes con la mutación del 17p/TP53 3 meses después de la finalización del tratamiento en médula ósea y en sangre periférica fue de 40,7% y 59,3%, respectivamente.

No se notificó SLT en ningún paciente tratado con Ibrutinib en combinación con venetoclax.

Pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo Monoterapia

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC se demostró en un estudio no controlado y en un estudio aleatorizado y controlado. El estudio multicéntrico abierto (Estudio 8) se realizó en 51 pacientes con LLC en recaída o refractario, que recibieron 420 mg una vez al día. Ibrutinib se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 68 años (intervalo: de 37 a 82 años), la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue de 4 (intervalo: de 1 a 12 tratamientos), incluyendo un análogo de nucleósidos previo en el 92,2%, rituximab previo en el 98%, 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% presentaba delección *del17p* y el 31,4% delección *del11q*.

La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CRI aplicando los criterios del 2008 del IWCLL. Con una mediana de duración del tratamiento de 16,4 meses, la TRG evaluada por el CRI para los 51 pacientes en recaída o refractarios fue del 64,7% (IC del 95%: 50,1%; 77,6%), todas 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 de fase 3, aleatorizado y abierto en el que se comparó Ibrutinib con ofatumumab (Estudio 9) en pacientes con LLC en recaída o refractario. 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). 57 pacientes aleatorizados a ofatumumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir Ibrutinib tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de la edad era de 67 años (intervalo: de 30 a 88 años), el 68% eran varones y el 90% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico era de 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos era 2 (intervalo: de 1 a 13 tratamientos). En el momento basal, el 58% de los pacientes presentaban al menos un tumor ≥ 5 cm. El 32% de los pacientes tenían una delección *del17p* (el 50% de los pacientes tenían una delección *17p*/mutación TP53), el 24% una delección *del11q* y el 47% tenía 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. En la Tabla 12 se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio 9.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 9)

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= sobrevida global; SLP= sobrevida 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 delección de *17p*, un factor de estratificación predefinido (Tabla 13).

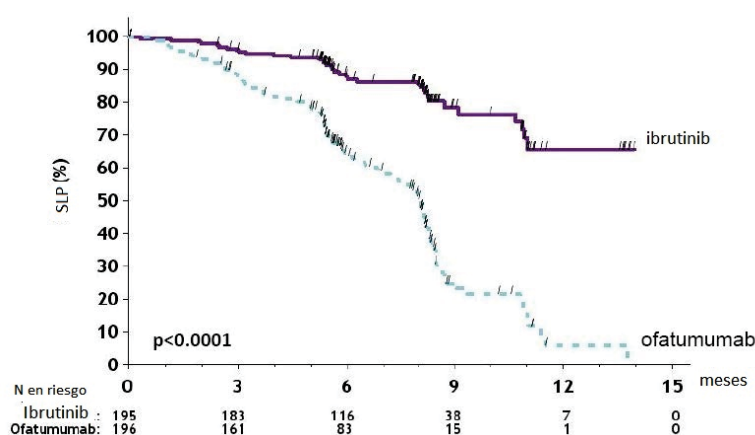
Tabla 13: Análisis de subgrupos de la SLP (Estudio 9)

	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

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP el Estudio 9



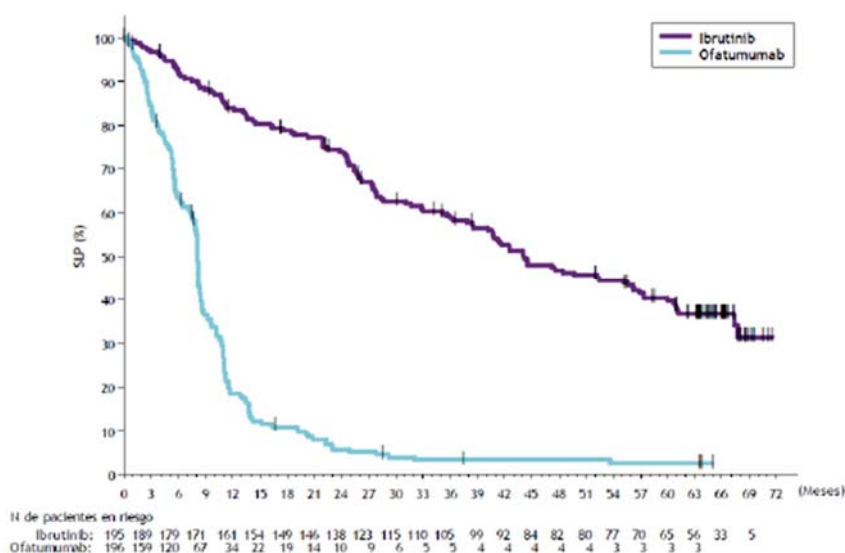
Análisis final tras un seguimiento durante 65 meses

Con una mediana de tiempo de seguimiento en el estudio de 65 meses en el Estudio 9, 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 la SLP evaluada por el investigador siguiendo los criterios IWCLL fue de 44,1 meses [IC del 95% (38,47; 56,18)] en el brazo de Ibrutinib y de 8,1 meses [IC del 95% (7,79; 8,25)] en el brazo de ofatumumab, respectivamente; HR=0,15 [IC del 95% (0,11; 0,20)]. En la figura 9 se muestra la curva de Kaplan- Meier para la SLP actualizada. La TRG evaluada por el investigador fue del 87,7% en el brazo de Ibrutinib frente al 22,4% en el brazo 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 SLP2 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 del 95% (51,61; no alcanzada)] en el brazo de Ibrutinib y 38,5 meses [IC del 95% (19,98; 47,24)] en el brazo de ofatumumab respectivamente; HR=0,54 [IC del 95% (0,41; 0,71)]. La mediana de SG fue de 67,7 meses [IC del 95% (61,0; no alcanzada)] en el brazo de Ibrutinib.

El efecto terapéutico de Ibrutinib en el Estudio 9 fue uniforme en los pacientes de alto riesgo con delección 17p/mutación TP53, delección 11q y/o IGHV no mutado.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 9

Análisis final con 65 meses de seguimiento



Tratamiento en combinación

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC previamente tratados fueron evaluados adicionalmente en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de fase 3 de Ibrutinib en combinación con BR frente a placebo junto con BR (Estudio 10). Los pacientes (n=578) fueron aleatorizados 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib o placebo en combinación con BR hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes recibieron BR por un máximo de seis ciclos de 28 días. La dosis de bendamustina era de 70 mg/m² vía infusión IV durante 30 minutos los días 2 y 3 del Ciclo 1, y los días 1 y 2 de los Ciclos 2-6 hasta un máximo de 6 ciclos. rituximab se administró a dosis de 375 mg/m² el día 1 del primer ciclo, y a dosis de 500 mg/m² el día 1 de los Ciclos 2 al 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 era 64 años (intervalo, 31 a 86 años), el 66% eran varones y el 91% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 6 años, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, el 56% de los pacientes presentaba al menos un tumor ≥ 5 cm, el 26% tenían *del11q*. La SLP fue evaluada por el CRI conforme a los criterios del IWCLL. Los resultados de eficacia en el Estudio 10 se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia en pacientes con LLC (Estudio 10)

Criterio de valoración	Ibrutinib+BR N=289	Placebo+BR N=289
	SLP^a	
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada	13,3 (11,3; 13,9)
		HR=0,203 [IC del 95%: 0,150; 0,276]
TRG ^b %	82,7	67,8
SG ^c	HR=0,628 [IC del 95%: 0,385; 1,024]	

IC=intervalo de confianza, HR=hazard ratio; TRG=tasa de respuesta global; SG=sobrevida global; SLP=sobrevida libre de progresión

^a Evaluado por CRI.

^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.

MW

Monoterapia

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW (linfoma linfoplasmacítico excretor de IgM) se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, de un único brazo con 63 pacientes previamente tratados.

La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: de 44 a 86 años), el 76% fueron varones, y el 95% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: de 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 o 6,8 mmol/l). 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 Tercer Grupo de Trabajo Internacional de MW. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: TRG y DR en pacientes con MW

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

IC=intervalo de confianza; DR=duración de la respuesta; NA=no alcanzada; RM=respuesta mínima; RP=respuesta parcial; RPMB=respuesta parcial muy buena; TRG=RM+RP+RPMB
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 meses). Los resultados de eficacia fueron también evaluados por un CRI demostrando una TRG de 83%, con una tasa de RPMB del 11% y una tasa de RP del 51%.

Tratamiento combinado

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en la MW se evaluaron más a fondo en pacientes con MW no tratados o tratados previamente en un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico y doble ciego de Ibrutinib en combinación con rituximab frente a placebo en combinación con rituximab (Estudio 11). Se aleatorizó a los pacientes (n=150) en proporción 1:1 para recibir Ibrutinib 420 mg al día o placebo en combinación con rituximab hasta que se produjera la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente en una dosis de 375 mg/m² durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguidas de un segundo ciclo de rituximab semanal durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20).

La mediana de edad era de 69 años (intervalo de 36 a 89 años), el 66% de los pacientes eran varones y el 79% caucásicos. El 93% de los pacientes tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 o 1 y el 7% presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. El 45% de los pacientes no habían sido tratados previamente y el 55% 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). Entre los pacientes tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo de 1 a 6 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor de IgM sérica era de 3,2 g/dl (intervalo de 0,6 a 8,3 g/dl), el 63% de los pacientes tenían anemia (hemoglobina ≤ 11 g/dl o 6,8 mmol/l), el estado de mutaciones MYD88 L265P estaba presente en el

77% de los pacientes y ausente en el 13% de los pacientes, y el 9% de los pacientes no eran evaluables en cuanto a mutaciones.

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

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% de los sujetos del brazo de Ibrutinib + rituximab y en el 46,7% de los del brazo de 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 del Estudio 11 se muestran en la tabla 16 y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la figura 11. El *hazard ratio* de la SLP para los pacientes no tratados previamente (0,31 [95% IC (0,14; 0,69)]) y para los pacientes previamente tratados (0,22 [95% IC (0,11; 0,43)]) fueron consistentes con el *hazard ratio* de la SLP para la población ITT.

Tabla 16: Resultados de eficacia en el Estudio 11 (Análisis final*)

Criterio de valoración	Ibrutinib + R N=75	Placebo + R N=75
Supervivencia libre de progresión^{a, b}		
Número de episodios (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada	20,3 (13,0; 27,6)
HR (IC del 95%)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-valor	<0,0001	
Tiempo hasta el siguiente tratamiento		
Mediana (IC del 95%), meses	No alcanzada	18,1 (11,1; 33,1)
HR (IC del 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^c (RC, RPMB, RP, RM) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediana de duración de la respuesta 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 duración de la respuesta, 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; RC=respuesta completa; HR=hazard ratio; RM=respuesta menor; NE=no estimable; RP=respuesta parcial; R=rituximab; RPMB=respuesta parcial muy buena

* Mediana del tiempo de seguimiento en el estudio = 49,7 meses.

a Evaluado por CRI.

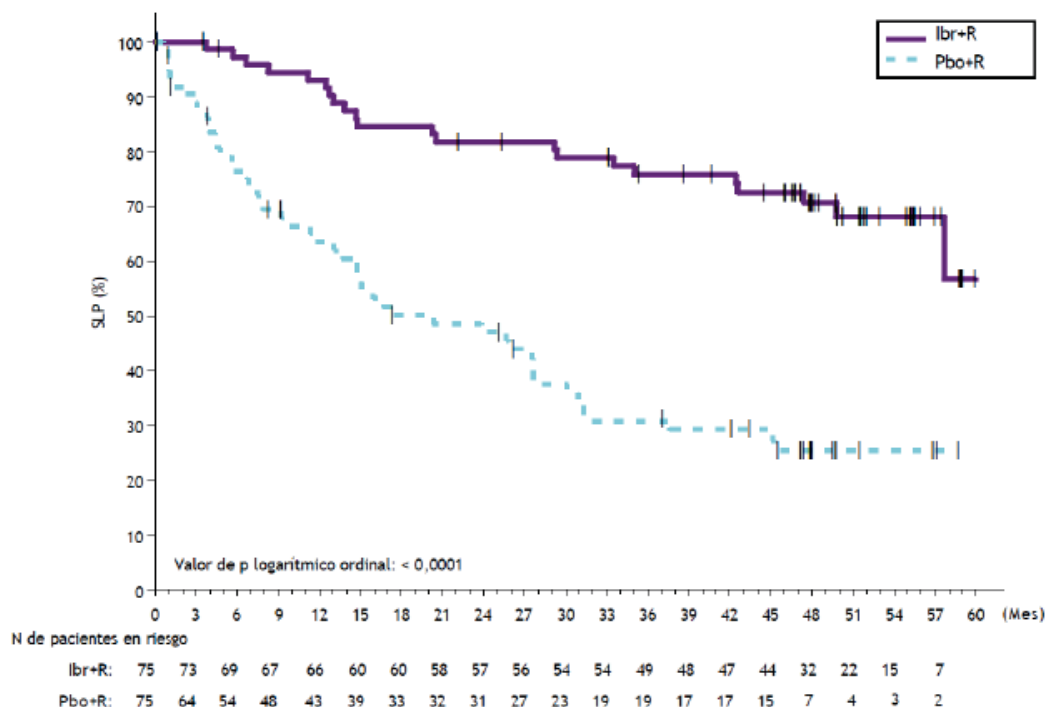
b Las estimaciones de la SLP a 4 años fueron 70,6% [95% IC (58,1; 80,0)] en el brazo de Ibrutinib + R versus 25,3% [95% IC (15,3; 36,6)] en el brazo de placebo + R.

c El valor de p asociado a 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 a ≥ 11 g/dl con una mejora $\geq 0,5$ g/dl si el valor basal era ≤ 11 g/dl.

Figura 11: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población ITT) en el Estudio 11 (Análisis final)



El Estudio 11 contó con un brazo de monoterapia independiente formado por 31 pacientes con MW tratados previamente que no habían respondido al tratamiento previo con rituximab y que recibieron Ibrutinib en monoterapia. La mediana de edad era de 67 años (intervalo de 47 a 90 años). El 81% de los pacientes tenía un estado funcional del ECOG basal de 0 o 1 y el 19% presentaban un estado funcional del ECOG basal de 2. La mediana del número de tratamientos previos era de 4 (intervalo de 1 a 7 tratamientos). Con un seguimiento global de 61 meses, la tasa de respuesta observada en el Estudio 11 en el brazo de monoterapia según el CRI fue 77% (0% RC, 29% RPMB, 48% RP). La mediana de duración de la respuesta fue 33 meses (intervalo de 2,4 a 60,2+ meses). La tasa de respuesta global observada en el brazo de monoterapia 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).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del $T_{\text{máx}}$ de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno ($n=8$) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1 - 3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de Ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de los linfocitos B. La exposición a Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg. El AUC en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg es de (media \pm desviación estándar) 953 ± 705 ng h/ml. La administración de Ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente el 60% (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 dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días, comparado con Ibrutinib solo, los ratios de

media geométrica (IC 90%) fueron 83% (68-102%), 92% (78-110%) y 38% (26-53%) para AUC_{0-24} , AUC_{last} y $C_{máx}$, 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 ($V_{dd,ss}/F$) fue de aproximadamente 10000 l.

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética poblacional indicó que la edad no influye significativamente en el *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 *clearance* 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: 83 [19 kg]) tuvo un efecto insignificante en el *clearance* de Ibrutinib.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Estudios *in vitro* indicaron que Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, ni de otros transportadores importantes, excepto del OCT2. El metabolito dihidrodiólico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp.

Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp y de la BCRP *in vitro*.

POSOLOGÍA Y 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

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

Leucemia Linfática Crónica y Macroglobulinemia de Waldenström

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

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente. En combinación con venetoclax para el tratamiento de la LLC, Ibrutinib se debe administrar en monoterapia durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguidos de 12 ciclos de

VILANOR comprimidos más venetoclax.

Cuando se administre **VILANOR comprimidos** en combinación con terapia antiCD20, se recomienda administrar **VILANOR comprimidos** antes de la terapia antiCD20 si ambos se administran el mismo día.

Ajustes de la dosis

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a Ibrutinib.

La dosis de Ibrutinib se debe reducir a 280 mg una vez al día cuando se utilice juntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

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

El tratamiento con **VILANOR comprimidos** se debe interrumpir en el caso de que aparezca o empeore cualquier insuficiencia cardíaca grado 2, arritmias cardíacas grado 3, toxicidad no hematológica grado ≥ 3 , neutropenia grado 3 o mayor con infección o fiebre, o toxicidad hematológica grado 4. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), se puede reanudar el tratamiento con **VILANOR comprimidos** a las dosis recomendada por las siguientes tablas.

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para acontecimientos no cardíacos:

Acontecimientos	Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Toxicidades no hematológicas grado 3 o 4	Primero*	Reanudar con 560 mg/día	Reanudar con 420 mg/día
	Segundo	Reanudar con 420 mg/día	Reanudar con 280 mg/día

Neutropenia con infección o fiebre grado 3 o 4	Tercero	Reanudar con 280 mg/día	Reanudar con 140 mg/día
	Cuarto	Suspender el tratamiento	Suspender el tratamiento
Toxicidades hematológicas grado 4			

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

A continuación, se describen las modificaciones de las dosis recomendadas para insuficiencia o arritmias cardíacas:

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

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

Dosis omitidas

Si el paciente no toma una dosis a la hora prevista, podrá tomarla lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar comprimidos 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 vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad.

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

Insuficiencia hepática

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a Ibrutinib. En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 280 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios. Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a Ibrutinib y se deben seguir las

recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar Ibrutinib a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

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

Modo de administración

VILANOR comprimidos se debe administrar por vía oral una vez al día con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben romper ni masticar. **VILANOR comprimidos** no se debe tomar con jugo de pomelo o naranjas amargas.

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 acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias; y acontecimientos hemorrágicos graves, algunos mortales, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria.

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

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

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

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

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

Leucostasis

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

Rotura del bazo

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

Infecciones

En pacientes tratados con Ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Los pacientes deben someterse a observación para determinar si presentan fiebre, pruebas anormales de la función hepática, neutropenia e infecciones, y se debe aplicar un tratamiento adecuado contra las infecciones. Se debe considerar profilaxis de acuerdo con los estándares de tratamiento en pacientes que presenten un aumento de riesgo de infecciones oportunistas.

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

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

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

Acontecimientos hepáticos

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

Citopenias

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

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

Arritmias e insuficiencia cardíaca

Se han 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. En la situación basal y posteriormente se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran manifestaciones cardíacas, incluyendo arritmia e insuficiencia cardíaca. Los pacientes que presenten síntomas de arritmia o aparición reciente de disnea, mareos o desvanecimientos se deben someter a una evaluación clínica y si está indicado realizar un electrocardiograma (ECG).

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

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

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

Accidentes cerebrovasculares

Se han notificado casos de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico en pacientes tratados con Ibrutinib, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con y sin fibrilación auricular y/o hipertensión 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

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

Cáncer de piel no melanoma

Se notificaron de forma más frecuente cánceres de piel no melanoma en los pacientes tratados con Ibrutinib que en los pacientes tratados con comparadores en los estudios agrupados de fase 3 comparativos aleatorizados. Se debe monitorizar a los pacientes por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Hipertensión

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

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han notificado casos de LHH (incluyendo casos mortales) en pacientes tratados con Ibrutinib.

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

Interacción con otros medicamentos

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

signos de toxicidad debidos a Ibrutinib. En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de falta de eficacia con Ibrutinib.

Mujeres en edad fértil

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

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

Inhibidores potentes del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor muy potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición ($C_{máx}$ 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, cobicistat, voriconazol y posaconazol). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 140 mg durante el tratamiento con el inhibidor o interrumpir temporalmente Ibrutinib (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario.

Inhibidores moderados del CYP3A4

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

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

Inhibidores leves del CYP3A4

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

La administración conjunta de jugo de pomelo, que contiene inhibidores del CYP3A4, en ocho sujetos sanos, aumentó la exposición ($C_{máx}$ 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.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición ($C_{máx}$ y AUC) a Ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están

contraindicados durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta falta de eficacia.

Se pueden usar inductores leves concomitantemente con Ibrutinib, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Ibrutinib tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad más baja a pH más alto. Se observó una $C_{m\acute{a}x}$ más baja en individuos sanos en ayunas a los que se les administró una dosis única de 560 mg de Ibrutinib después de tomar 40 mg de omeprazol diariamente durante 5 días. No hay evidencia de que la $C_{m\acute{a}x}$ más baja tenga relevancia clínica y 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 pivotaes.

Sustancias cuyas concentraciones plasmáticas se pueden ver afectadas por Ibrutinib

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

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

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

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 mujeres embarazadas. Las mujeres no se deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con Ibrutinib.

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ibrutinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

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

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

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

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

Toxicidad para la reproducción

En ratas gestantes, Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y a un aumento de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos) y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes tratados con una dosis diaria de 560 mg. En una dosis ≥ 40 mg/kg/día, Ibrutinib se asoció a una disminución de los pesos fetales (cociente de AUC $\geq 5,6$ en comparación con la dosis diaria de 560 mg en pacientes). 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. Ibrutinib causó malformaciones en conejos a dosis de 15 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición (AUC) en pacientes con LCM administrado 560 mg diarios de Ibrutinib y 2,8 veces la exposición en pacientes con LLC o MW que recibieron dosis de 420 mg al día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de Ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios).

Fertilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 1.981 pacientes tratados con Ibrutinib en cuatro estudios clínicos fase II y ocho estudios aleatorizados fase III y durante la experiencia poscomercialización. Los pacientes tratados para el LCM en los ensayos clínicos recibieron 560 mg de Ibrutinib una vez al día y los pacientes tratados para la LLC o MW en los ensayos clínicos recibieron 420 mg de Ibrutinib una vez al día. Todos los pacientes en los ensayos clínicos recibieron Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o hasta que dejaron de tolerarlo, excepto en los estudios con Ibrutinib en combinación con venetoclax en los que los pacientes recibieron un tratamiento de duración fija (Estudios 6 y 7). La mediana de duración del tratamiento de Ibrutinib en el conjunto de datos agrupados fue 14,7 meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 14,7 meses (hasta 52 meses); en LCM fue 11,7 meses (hasta 28 meses); en MW fue 21,6 meses (hasta 37 meses).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas en pacientes con neoplasias malignas de células B tratados con Ibrutinib y las reacciones adversas durante la poscomercialización agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ 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 17: 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 no 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* Linfocitosis*	32	9
			19	14
	Frecuentes	Neutropenia febril	4	4
		Leucocitosis	5	4
	Raras	Síndrome de leucostasis	<1	<1
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial*, #	2	<1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia	10	1
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral	1	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo	12	<1
		Cefalea	19	1
	Frecuentes	Neuropatía periférica*	8	<1
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular #	<1	<1
		Accidente isquémico transitorio	<1	<1
	Raras	Ictus isquémico#	<1	<1
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	7	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el ojo‡	<1	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca*, #	2	1
		Fibrilación auricular	8	4
	Poco frecuentes	Taquiarritmia ventricular*, #	1	<1
		Paro cardíaco #	<1	<1
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia*, #	32	1
		Hematomas* Hipertensión*	25	1
			18	8
	Frecuentes	Epistaxis	8	<1
		Petequias	6	0
	Poco frecuentes	Hematoma subdural#	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, Vómitos, Estomatitis*	42	3
		Náuseas	14	1
		Estreñimiento	14	1
			28	1
			16	<1
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática* #	<1	<1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*	35	3
	Frecuentes	Urticaria	1	<1
Eritema, Onicoclasia		2	0	
		3	0	
	Poco frecuentes	Angiodema, Paniculitis*	<1	<1
		Dermatosis neutrofílica*	<1	<1
			<1	<1
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	20	2
		Espasmos musculares	14	<1
		Dolor musculoesquelético*	37	3

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	22	1
		Edema periférico	18	1
Observaciones	Muy frecuentes	Aumento de creatinina en sangre	11	<1

† Las frecuencias se redondean al entero más cercano.

* Incluye términos múltiples de reacciones adversas al medicamento.

‡ En algunos casos asociado con pérdida de visión.

Incluye acontecimientos con desenlace mortal.

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

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 eran de 65 años o mayores. Las reacciones adversas de neumonía Grado 3 o mayor (el 12% de los pacientes de ≥65 años frente al 5% de los pacientes <65 años) y trombocitopenia (el 12% de los pacientes de ≥65 años frente al 6% de los pacientes <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, LCM recaída/refractario n=370 y MW n=106) tratados con Ibrutinib. La mediana de la duración del tratamiento para la LLC/LLP fue de 51 meses (rango de 0,2 a 98 meses) con el 70% y el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento para el LCM fue de 11 meses (rango de 0 a 87 meses) con el 31% y el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento durante más de 2 y 4 años respectivamente. La mediana de duración del tratamiento para MW fue 47 meses (intervalo de 0,3 a 61 meses) con 78% y 46% de pacientes recibiendo tratamiento durante más de 2 años y 4 años respectivamente. El perfil de seguridad global conocido de los pacientes expuestos a Ibrutinib se mantuvo constante, salvo por un aumento de la prevalencia de hipertensión, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. La prevalencia de hipertensión de grado 3 o superior fue del 4% (año 0-1), 7% (año 1-2), 9% (año 2-3), 9% (año 3-4) y 9% (año 4-5); la incidencia global durante el período de 5 años fue del 11%.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. En el estudio fase 1 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 de grado 4 [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib.

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

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655



*VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos*

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

VILANOR comprimidos/IBRUTINIB 140, 280, 420 y 560 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

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° 59.942**

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.

Fecha de última revisión:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Prospectos - Certificado N59.942

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:03 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lote:

Vencimiento:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo primario 140 mg - Certificado N59.942.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:58 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 280 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lote:

Vencimiento:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo primario 280 mg - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:53 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 560 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lote:

Vencimiento:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo primario 560 mg - Certificado N59.942.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:42 -03:00



VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140, 280, 420 y 560 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR comprimidos
Ibrutinib 140 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía de administración oral

Envase con 28 comprimidos recubiertos de Ibrutinib 140 mg

Cada comprimido recubierto de **VILANOR comprimidos** contiene: Ibrutinib 140 mg.

Excipientes: c.s.

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° 59.942**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 30 comprimidos recubiertos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-19874153- TUTEUR - Rotulo secundario 140 mg - Certificado N59.942

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:57:38 -03:00