

DISPOSICIÓN N° 9618



BUENOS AIRES, 24 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000352-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



DISPOSICIÓN N° 9618

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

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

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

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

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 9618

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VILANOR y nombre/s genérico/s IBRUTINIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 25/07/2016 16:01:52, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 25/07/2016 16:01:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 11/05/2016 14:56:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 11/05/2016 14:56:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 11/05/2016 14:56:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 11/05/2016 14:56:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 25/07/2016 16:01:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 25/07/2016 16:01:52 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 9618



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 25/07/2016 16:01:52 aprobado.

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

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

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

DISPOSICIÓN N° 9618



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000352-15-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

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

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

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

¿Qué es VILANOR®?

VILANOR® es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo Ibrutinib, el cual pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteína quinasa.

¿Para qué se utiliza VILANOR®?

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

- Linfoma de Células del Manto (LCM), un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos, cuando la enfermedad ha reaparecido o no ha respondido al tratamiento.
- Leucemia Linfática Crónica (LLC), un tipo de cáncer que afecta a los glóbulos blancos de la sangre llamados linfocitos, que también afecta a los ganglios linfáticos. Se usa 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 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 no sea un tratamiento apropiado.

¿Cómo funciona VILANOR®?

En LCM, LLC y MW **VILANOR®** actúa bloqueando la tirosina quinasa de Bruton, una proteína del cuerpo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Bloqueando esta proteína, **VILANOR®** ayuda a destruir y reducir el número de células cancerígenas. Puede enlentecer también el empeoramiento del cáncer.

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

No utilice VILANOR®:



- Si es alérgico a Ibrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver ítem 7)

- Si está tomando un medicamento a base de una planta llamada Hierba de San Juan o hipérico, utilizado para la depresión. Si no está seguro de lo anterior, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

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

- Si ha tenido alguna vez **hematomas o hemorragias** atípicas o si está tomando algún medicamento o suplemento que aumente el riesgo de sangrado (ver **Uso de VILANOR® con otros medicamentos** en este ítem)

- Si tiene antecedentes de **latidos del corazón irregulares** (fibrilación auricular) o **insuficiencia cardíaca grave**, lo que le produce dificultad para respirar y puede dar lugar a hinchazón de las piernas

- Si tiene **problemas hepáticos o renales**

- Si **se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica**, especialmente si ésta ha afectado la absorción de alimentos o medicamentos en el estómago o intestino

- Si **va a someterse a una intervención quirúrgica**; su médico posiblemente le pida que deje de tomar **VILANOR®** durante un corto período de tiempo

- Si tiene o tuvo presión arterial alta

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

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT): Se han dado casos de niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocados por la ruptura rápida de las células cancerígenas durante el tratamiento y algunas veces incluso sin tratamiento. Esto puede conducir a cambios en la función renal, latido del corazón anormal o convulsiones. Su médico puede solicitarle un análisis de sangre para comprobar SLT.

Linfocitosis: Las evaluaciones analíticas pueden mostrar un aumento de los glóbulos blancos (llamados "linfocitos") en sangre durante las primeras semanas del tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que su cáncer sanguíneo esté empeorando. El médico le solicitará un análisis de sangre antes o durante el tratamiento y en casos raros puede que le tenga que administrar otro medicamento. Hable con su médico sobre el significado de los resultados de estas pruebas.

Niños y adolescentes

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

Uso de VILANOR® con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso medicamentos adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas medicinales y los suplementos, ya que **VILANOR®** puede afectar la manera en que otros medicamentos actúan. Además, otros medicamentos pueden afectar la manera en que **VILANOR®** actúa.

VILANOR® puede hacer que sangre 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 las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **VILANOR®**.

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

- Medicamentos llamados antibióticos para tratar infecciones bacterianas: claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina o rifampicina
- Medicamentos para las infecciones producidas por hongos: 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 medicamentos para tratar un trastorno doloroso de la cara llamado neuralgia del trigémino: carbamazepina o fenitoína.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **VILANOR®**.

Si está tomando digoxina, un medicamento utilizado para los problemas del corazón, o metotrexate, un medicamento utilizado para tratar otros cánceres y para reducir la actividad del sistema inmunológico (por ejemplo para artritis reumatoidea o psoriasis), lo debe tomar como mínimo 6 horas antes o después de **VILANOR®**.

Uso de VILANOR® con alimentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento. Si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizar **VILANOR®** durante el embarazo. No se dispone de información sobre la seguridad de **VILANOR®** en mujeres embarazadas.



Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta tres meses después de recibir **VILANOR®**, para no quedar embarazadas durante el tratamiento con **VILANOR®**. Si usa anticonceptivos hormonales, como comprimidos o dispositivos anticonceptivos, debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera (p.ej., preservativos).

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.

No amamante mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo utilizar VILANOR®?

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

¿Cómo tomar VILANOR®

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

Si toma más VILANOR® del que debe

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

Si olvidó tomar VILANOR®

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

Si interrumpe el tratamiento con VILANOR®

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

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

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

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

Avise inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de catarro o gripe, dificultad para respirar: todos estos pueden ser síntomas de infección (por virus, bacterias u hongos). Pueden incluir infecciones de nariz, senos nasales o garganta (infecciones de las vías respiratorias altas) o infecciones de los pulmones o de las vías urinarias, o de la piel.

- Hematomas o mayor tendencia a presentar hematomas,

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

-Sangrado de nariz, pequeños puntos de color rojo o púrpura causados por sangrado debajo de la piel

- Sangre en heces o en orina, mayor sangrado en la menstruación, sangrado de una herida que no puede detenerse, confusión, dolor de cabeza con problemas para hablar o sensación de desmayo: estos pueden ser síntomas de una hemorragia interna grave en el estómago, intestino o cerebro

- Aumento de la frecuencia cardíaca, latidos del corazón ausentes, pulso débil o irregular (síntomas de fibrilación auricular)

- Aumento del número o la proporción de glóbulos blancos en los análisis de sangre

- Descenso del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)

- Cáncer de piel no melanoma, con más frecuencia carcinoma de células basales y carcinoma espinocelular

- Tensión arterial alta

- Enrojecimiento de la piel

- Visión borrosa

- Sequedad de boca

- Infecciones graves diseminadas por todo el cuerpo (septicemia)

- Falta de suficiente agua en el cuerpo (deshidratación)

- Nivel alto de "ácido úrico" en la sangre (se refleja en los análisis de sangre), lo que puede causar gota.

Poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1000 personas):

- Aumento intenso del recuento de glóbulos blancos que puede causar que las células se aglomeren

- Durante el tratamiento y algunas veces incluso sin tratamiento se han dado casos de niveles atípicos de sustancias químicas en la sangre provocados por la ruptura rápida de células cancerígenas (síndrome de lisis tumoral).

- Reacción alérgica, algunas veces graves, que puede incluir cara, labio, boca, lengua o garganta hinchados, dificultad para tragar o respirar, erupción cutánea con picazón (urticaria).

Otros efectos adversos muy frecuentes

- Llagas en la boca

- Dolor de cabeza o sensación de mareo

- 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 musculares, dolor muscular o espasmos musculares



- Número bajo de las células que ayudan a la coagulación sanguínea (plaquetas), número muy bajo de glóbulos blancos, número bajo de glóbulos rojos (anemia): se refleja en los análisis de sangre
- Manos, tobillos o pies hinchados

No conocidos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- **insuficiencia hepática**

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

5. Sobredosificación con VILANOR®

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib. Si ingiere una dosis superior a la recomendada debe ser vigilado estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

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

6. Conservación de VILANOR®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

7. Información adicional de VILANOR®

Composición de VILANOR®

- El principio activo es Ibrutinib. Cada cápsula dura contiene 140 mg de Ibrutinib.
- Los demás componentes son: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio y Gelatina.

Presentación de VILANOR®

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

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,

email: infofva@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°**

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



VILANOR®
IBRUTINIB140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio y Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.
Código ATC: L01XE27

INDICACIONES

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

VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfática Crónica (LLC) que no han sido previamente tratados.

VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo.

VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

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 supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

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 refractario tratados con Ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En

ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante las primeras semanas del tratamiento con Ibrutinib (mediana de tiempo: 1,1 semanas) y generalmente remite en una mediana de 8,0 semanas en pacientes con LCM y 18,7 semanas en pacientes con LLC. En algunos pacientes se ha observado un aumento importante del número de linfocitos en circulación (p. ej., > 400000/ μ l). No se observó linfocitosis en pacientes con MW tratados con Ibrutinib.

Eficacia clínica y seguridad

Linfoma de Células del Manto

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM en recaída o refractario fueron evaluadas en un único estudio abierto y multicéntrico fase II (Estudio 1), realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad fue 68 años (intervalo: de 40 a 84 años), el 77% fueron varones y el 92% caucásicos. Los pacientes con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) igual o mayor a 3, fueron excluidos del estudio. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 42 meses; y la mediana del número de tratamientos previos fue 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 a los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el Linfoma No Hodgkin (LNH). El criterio de valoración principal en este estudio fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Tasa de Respuesta Global (TRG) y Duración de la Respuesta (DR) en pacientes con LCM en recaída o refractario (Estudio 1)

	Total N = 111
TRG (%)	67,6
IC del 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(intervalo)	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; 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 DR en 19,6 meses.

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

Leucemia Linfática Crónica

Pacientes con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo

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 2) 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 68 años (intervalo: de 37 a 82 años), la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue 4 (intervalo: de 1 a 12 tratamientos), incluyendo un análogo de nucleósidos previo en el 92,2%, rituximab previo en el 98,0%, un alquilante previo en el 86,3%, bendamustina previa en el 39,2% y ofatumumab previo en el 19,6%. En el momento basal, el 39,2% de los pacientes se encontraban en el estadio IV de Rai, el 45,1% presentaba enfermedad voluminosa (≥ 5 cm), el 35,3% presentaba delección del 17p y el 31,4% delección del 11q.

La TRG fue evaluada por los investigadores y por el CRI aplicando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional 2008 para la LLC (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 1,9 meses. La DR varió entre 3,9 y 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DR.

Se realizó un estudio multicéntrico fase III, aleatorizado y abierto en el que se comparó Ibrutinib con ofatumumab en pacientes con LLC en recaída o refractario (Estudio 3). 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 fue 67 años (intervalo: de 30 a 88 años), el 68% fueron varones y el 90% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG de 0 ó 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos fue 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 del 17p y el 31% delección del 11q.

La Supervivencia Libre de Progresión (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 Supervivencia Global (SG) demostró una reducción estadísticamente significativa del 57% en el riesgo de mortalidad para los pacientes del grupo de Ibrutinib. En la **Tabla 2** se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio 3.

Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con Leucemia Linfática Crónica (Estudio 3)

Criterio de valoración	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
Mediana de supervivencia libre de progresión	No alcanzada	8,1 meses
	HR= 0,215 [IC 95%: 0,146; 0,317]	
Supervivencia global ^a	HR= 0,434 [IC 95%: 0,238; 0,789] ^b	
	HR= 0,387 [IC 95%: 0,216; 0,695] ^c	
Tasa de respuesta global ^{d,e} (%)	42,6	4,1
Tasa de respuesta global, incluyendo RP con linfocitosis ^d (%)	62,6	4,1

^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.

La eficacia fue similar en todos los subgrupos examinados, incluso en pacientes con y sin delección del 17p, un factor de estratificación predefinido (Tabla 3).

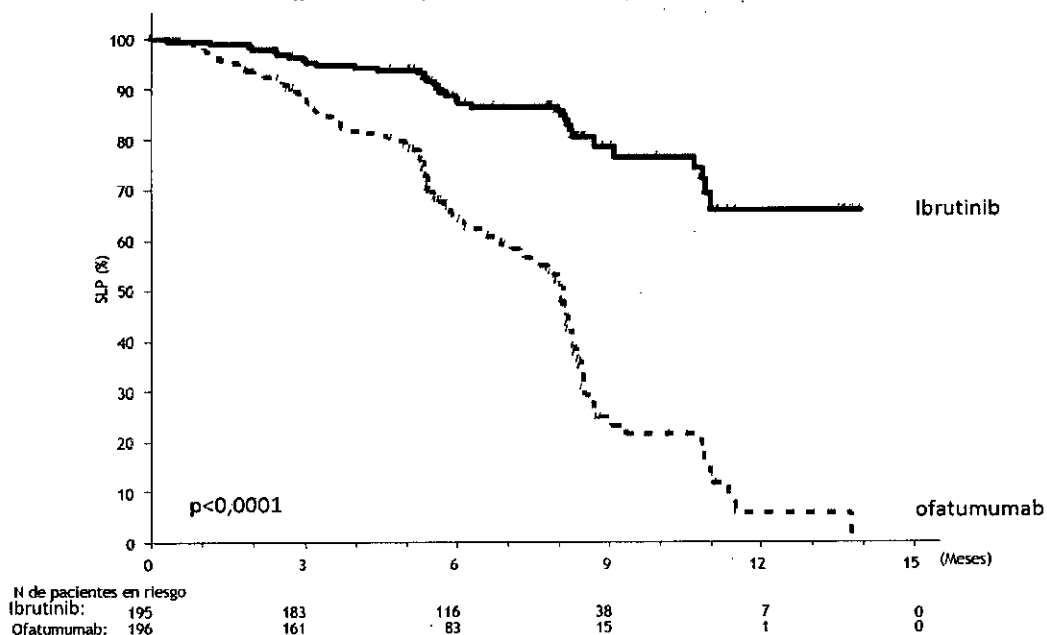
Tabla 3: Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión(Estudio3)

	N	Razón de riesgo	IC del 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 análisis no estratificado

En la Figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SLP.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población por intención de tratar) en el Estudio 3



Pacientes sin tratamiento previo de LLC

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto fase III (Estudio 4) 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 inmuno-quimioterapia 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 ó 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 \geq 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 β_2 > 3500 mcg/L, el 47% presentaba ClCr < 60 ml/min y el 20% de los pacientes presentaba delección del 11q.

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 grupo de Ibrutinib. En la **Tabla 4** se muestran los resultados de eficacia obtenidos en el Estudio 4 y en las **Figuras 2 y 3** se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y 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 al 45,5% para Ibrutinib y clorambucilo respectivamente.

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con Leucemia Linfática Crónica (Estudio 4)

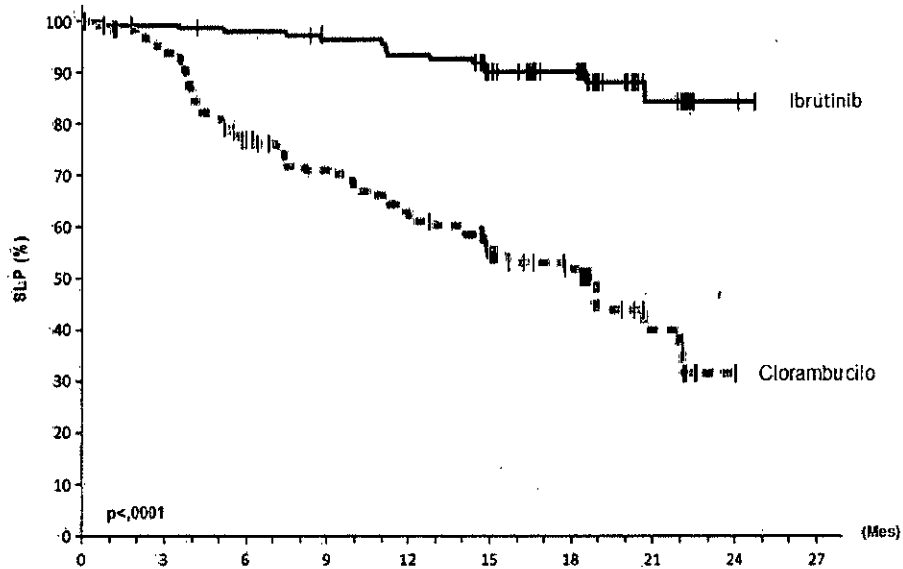
Criterio de valoración	Ibrutinib N=136	Ofatumumab N=133
Supervivencia libre de progresión^a		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (IC del 95%) meses	No alcanza	18,9 (14,1 ; 22,0)
HR ^b (IC del 95%)	0,161 (0,091 ; 0,283)	
Tasa de respuesta Global^a (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valor p	< 0,0001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC del 95%)	0,163 (0,048 ; 0,558)	

^a Evaluado por CRI, mediana de seguimiento de 18,4 meses

^b HR = Hazard Ratio

^c Mediana de SG no alcanza en ninguno de los brazos. p < 0,005 para SG

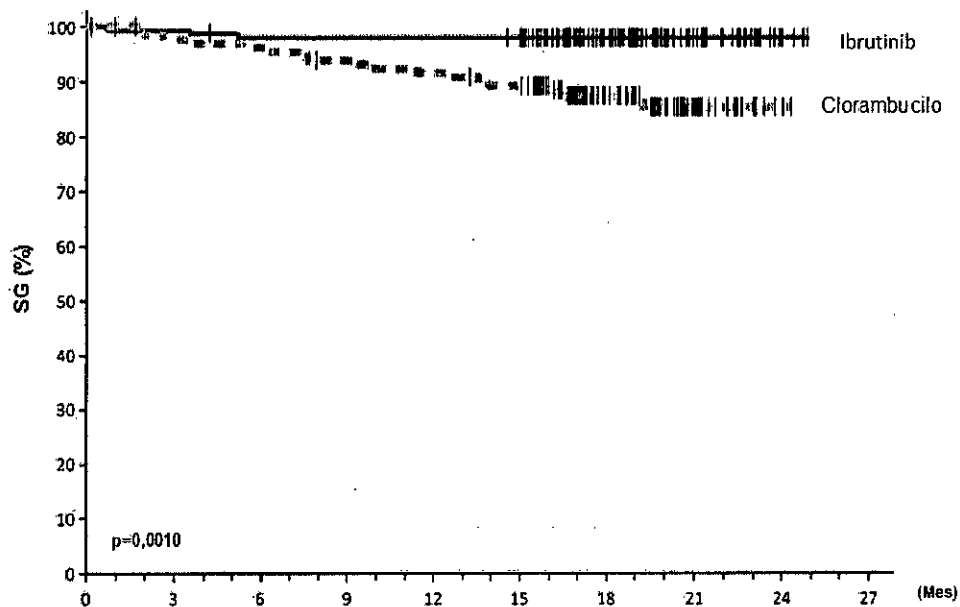
Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (población por intención de tratar) en el Estudio 4



N de pacientes en Riesgo

Ibrutinib	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Clorambucilo	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar) en el Estudio 4



N de pacientes en Riesgo

Ibrutinib	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Clorambucilo	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

Magroglobulinemia de Waldenström

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW (linfoma linfoplasmacítico excretor de IgM) se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico, de un único grupo 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 ó 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 \leq 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 DG fueron evaluadas aplicando los criterios adoptados por el Tercer Grupo de Trabajo Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la siguiente **Tabla**:

Tabla 5: Tasa de Respuesta Global (TRG) y duración de la respuesta (DR) en pacientes con MW

	Total (N = 63)
Tasa de Respuesta Global	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; NA= no alcanzada; RM= respuesta mínima; RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; TRG = RM + RP + RPMB

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo 0,7 – 13,4). Los resultados de eficacia fueron también evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI) demostrando una TRG de 83% con una tasa de RPMB del 11% y una tasa de RP del 51%.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del T_{max} 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 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 953 ± 705 ng.h/ml (media \pm desviación estándar). La administración de Ibrutinib en condiciones de ayuno tuvo como resultado una exposición de aproximadamente 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.

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 ($V_{d,ss}/F$) fue aproximadamente 10000 l.

Metabolismo

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

Por consiguiente, no es necesaria ninguna precaución en pacientes con diferentes genotipos de 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 [¹⁴C] a personas sanas, aproximadamente el 90% de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80%) por heces y < 10% por orina. Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radiomarcado excretado por las heces y nada fue excretado por orina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes pediátricos

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 [DE]: 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática

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

Administración conjunta con sustratos del CYP

Estudios *in vitro* indicaron que Ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. El metabolito dihidrodíolico de Ibrutinib es un inhibidor débil del CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2D6. Tanto Ibrutinib como su metabolito dihidrodíolico son, como mucho, inductores débiles de las isoenzimas CYP450 *in vitro*.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores de transportadores

Estudios *in vitro* indicaron que Ibrutinib no es un sustrato de la P-gp, del OATP1 ni del OATP1B3. Ibrutinib es un inhibidor de la P-gp *in vitro* (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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 (cuatro cápsulas) una vez al día.

Leucemia Linfática Crónica y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC y MW es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad no tolerada.

Ajustes de la dosis

Los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 aumentan la exposición a Ibrutinib (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La dosis de **VILANOR**[®] se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) cuando se utilice conjuntamente con inhibidores moderados del CYP3A4.

La dosis de **VILANOR**[®] se debe reducir a 140 mg una vez al día (una cápsula) o interrumpir su administración hasta 7 días cuando se utilice conjuntamente con inhibidores potentes del CYP3A4.

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

A continuación se describen las modificaciones de dosis recomendadas:

Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para LLC después de la recuperación
Primero	reanudar con 560 mg/día	reanudar con 420 mg/día
Segundo	reanudar con 420 mg/día	reanudar con 280 mg/día
Tercero	reanudar con 280 mg/día	reanudar con 140 mg/día
Cuarto	suspender el tratamiento con VILANOR [®]	suspender el tratamiento con VILANOR [®]

Dosis omitidas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de edad avanzada (edad \geq 65 años).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fueron tratados en estudios clínicos de Ibrutinib. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clearance de creatinina mayor a 30 ml/min). Se debe mantener la hidratación y vigilar periódicamente las concentraciones séricas de creatinina. Se administrará **VILANOR**[®] a pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina $<$ 30 ml/min) únicamente si el beneficio es mayor que el riesgo y se vigilará estrechamente a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes en diálisis (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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 (ver **FARMACOCINÉTICA**). En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la dosis recomendada es de 280 mg diarios (dos cápsulas). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 140 mg diarios (una cápsula). Se debe vigilar a los pacientes por si presentaran signos de toxicidad debida a **VILANOR**[®] y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar **VILANOR**[®] a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Cardiopatía grave

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **VILANOR**[®] en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

ADVERTENCIAS

Acontecimientos hemorrágicos

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes tratados con Ibrutinib, con y sin trombocitopenia. Estos incluyen acontecimientos hemorrágicos leves, como contusión, epistaxis y petequias, y acontecimientos hemorrágicos graves, incluyendo hemorragia digestiva, hemorragia intracraneal y hematuria.

Se excluyó de la participación de los estudios fase II y III de Ibrutinib a los pacientes que necesitaban warfarina u otros antagonistas de la vitamina K. No se debe administrar warfarina ni otros

antagonistas de la vitamina K conjuntamente con Ibrutinib. Se debe evitar el uso de suplementos como aceite de pescado y preparados de vitamina E. El uso de Ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas puede aumentar el riesgo de hemorragia y se debe tener especial precaución cuando se utilice un tratamiento anticoagulante. No se ha estudiado a pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

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.

Leucostasis

Se han notificado casos de leucostasis en pacientes tratados con Ibrutinib. Un número elevado de linfocitos circulantes ($>400000/\mu\text{l}$) puede aumentar el riesgo. Se debe considerar suspender temporalmente la administración de Ibrutinib. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Se debe administrar medidas de apoyo, incluyendo hidratación y/o citorreducción, según se indique.

Infecciones

En pacientes tratados con Ibrutinib se han observado infecciones (incluyendo septicemia, septicemia neutropénica, infecciones bacterianas, víricas o fúngicas). Algunas de estas infecciones se han asociado con hospitalización y muerte. La mayor parte de los pacientes con infecciones mortales tenían también neutropenia. Se debe vigilar en los pacientes la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones y se debe instaurar un tratamiento antiinfeccioso adecuado según esté indicado.

Citopenias

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

Fibrilación auricular/flutter

Se ha notificado fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes tratados con Ibrutinib, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíacos, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se vigilará clínicamente y de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran fibrilación auricular. Los pacientes que presenten síntomas de arritmia o aparición reciente de disnea se deben someter a una evaluación clínica y si está indicado realizar un electrocardiograma (ECG).

En pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieran terapia anticoagulante, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas a Ibrutinib. En pacientes que desarrollen 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.

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 de fase III comparativos aleatorizados. Se debe monitorear a los pacientes por la aparición de cáncer de piel no melanoma.

Efectos sobre el intervalo QT

En un estudio fase II, las evaluaciones del ECG mostraron que Ibrutinib producía una ligera disminución del intervalo QTcF (media de 7,5ms). Aunque no se conoce el mecanismo subyacente ni la relevancia de este hallazgo para la seguridad, los médicos deben usar su criterio clínico cuando evalúen la posibilidad de prescribir Ibrutinib a pacientes con riesgo de un acortamiento adicional del

intervalo QTc (p. ej., síndrome congénito del QT corto o pacientes con antecedentes familiares de ese síndrome).

Interacciones con otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderadores 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 lo tanto, en la medida de lo posible, se debe evitar el uso concomitante de Ibrutinib con inhibidores/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 presentan signos de toxicidad debidos a Ibrutinib (ver **POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). En el caso de que se tenga que utilizar un inductor del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta 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 (ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Hipertensión

Pacientes tratados con Ibrutinib, especialmente los mayores pueden presentar aumento de la presión arterial.

Insuficiencia renal

En aquellos pacientes con factores de riesgo tales como diabetes, hipertensión, cardíacos o con historia familiar de insuficiencia renal y /o mayores a 60 años puede incrementarse el riesgo de insuficiencia renal.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (CYP3A4)

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

Inhibidores potentes del CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición (C_{max} y AUC) a Ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno indicaron que claritromicina, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar por un factor de 14 el AUC de Ibrutinib. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4, se debe reducir la dosis de Ibrutinib a 140 mg (una cápsula) o interrumpir temporalmente el tratamiento (durante 7 días o menos). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Inhibidores moderados del CYP3A4: Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados del CYP3A4, diltiazem, eritromicina y voriconazol, pueden aumentar el AUC de Ibrutinib entre 5 y 9 veces. Se deben evitar los inhibidores moderados (p. ej., voriconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona). Si se tiene

que usar un inhibidor moderado del CYP3A4, se debe reducir el tratamiento con Ibrutinib a 140 mg (una cápsula) durante el tiempo que se use el inhibidor. Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Inhibidores leves del CYP3A4: Las simulaciones realizadas en condiciones clínicamente relevantes 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 signos de 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_{max} y AUC) a Ibrutinib en aproximadamente 4 y 2 veces, respectivamente. Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib

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

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición (C_{max} y AUC) a Ibrutinib en un 92% y un 90%, respectivamente. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína). Los preparados que contienen Hierba de San Juan o hipérico están contraindicados durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que pueden reducir su eficacia. Se debe considerar el uso de otras alternativas terapéuticas con menor capacidad de inducción del CYP3A4. Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inductor potente o moderado del CYP3A4, se debe vigilar estrechamente al paciente por si presenta signos de falta de eficacia (ver **CONTRAINDICACIONES**). Se pueden usar inductores leves concomitantemente con Ibrutinib, sin embargo, se deben vigilar a los pacientes ante una potencial falta de eficacia.

Como la solubilidad de Ibrutinib es dependiente del pH, hay un riesgo teórico de que los medicamentos que aumentan el pH gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones) puedan disminuir la exposición a Ibrutinib. Esta interacción no se ha estudiado *in vivo*.

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 evitar una posible interacción en el tracto gastrointestinal, los sustratos de la P-gp o de la BCRP con un margen terapéutico estrecho, como digoxina o metotrexate, se deben tomar al menos 6 horas antes o después de Ibrutinib. También puede inhibir a la BCRP en el hígado y aumentar la exposición a medicamentos que experimentan un flujo hepático mediado por la BCRP, como rosuvastatina.

En base a los datos *in vitro*, Ibrutinib es un inhibidor débil reversible del CYP3A4 a nivel intestinal y por tanto puede aumentar la exposición a los sustratos de CYP3A4 sensibles al metabolismo intestinal del CYP3A. No se dispone de datos clínicos sobre esta interacción. Se debe tener precaución si se administra Ibrutinib de forma conjunta con sustratos del CYP3A4 administrados por vía oral de estrecho margen terapéutico (como dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, ciclosporina, sirolimus y tacrolimus).

En base a los datos *in vitro*, Ibrutinib es un inductor débil del CYP2B6 y puede tener el potencial de afectar a la expresión de otras enzimas y transportadores regulados por la vía del receptor constitutivo de androstano (CAR), p. ej. CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 y MRP2. Se desconoce la relevancia clínica, pero la exposición a sustratos del CYP2B6 (como efavirenz y bupropion) y de las enzimas co-reguladas puede reducirse después de la administración conjunta con Ibrutinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, Ibrutinib puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta tres meses después de finalizar el tratamiento con Ibrutinib. Actualmente se desconoce si Ibrutinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por lo tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera.

Embarazo

No debe utilizarse Ibrutinib durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Lactancia

Se desconoce si Ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse 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) (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

Empleo en Pediatría

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

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 \geq 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 \geq 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

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

Ibrutinib no tiene propiedades genotóxicas cuando se prueba 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). (Ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia**).

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 2,0 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/día). Consecuentemente, el NOAEL fetal fue de 5 mg/día (aproximadamente 0,7 veces el AUC de Ibrutinib a la dosis de 560 mg diarios). (Ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, embarazo y lactancia**).

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 (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos conjuntos de 555 pacientes tratados con Ibrutinib en tres estudios clínicos fase II y dos 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.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, infecciones de las vías respiratorias altas, hemorragias, hematomas, exantema y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentes de grado 3/4 ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas para LCM, LLC o MW 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 $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 6: Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) 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 al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía* Infección de las vías respiratorias altas Infección de las vías urinarias Sinusitis* Infección cutánea
	Frecuentes	Septicemia*
Neoplasias benignas y malignas (incluye quistes y pólipos)	Frecuentes	Cáncer de piel no melanoma* Carcinoma de células basales Carcinoma espinocelular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia Anemia
	Frecuentes	Neutropenia febril Leucocitosis Linfocitosis
	Poco frecuentes	Síndrome de Leucostasis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación Hiperuricemia
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo Cefalea
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia* Hematomas*
	Frecuentes	Hematoma subdural Epistaxis Petequias Hipertensión*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Vómitos Estomatitis* Náuseas Estreñimiento
	Frecuentes	Xerostomía
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Insuficiencia hepática* ^a
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*
	Frecuentes	Eritema
	Poco Frecuentes	Angiodema Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia Edema periférico

* Incluye múltiples términos de reacciones adversas.

³Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización

Interrupción y reducción de la dosis debido a RAM

El 4% de los 555 pacientes tratados con Ibrutinib para LLC, LCM o MW suspendieron el tratamiento principalmente debido a reacciones adversas. Éstas incluyeron infecciones, hematomas subdurales y fibrilación auricular. En aproximadamente 8% de los pacientes se produjeron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

El 69% de los 555 pacientes tratados con Ibrutinib eran mayores de 65 años. Las reacciones adversas Grado 3 o mayor se presentaron con más frecuencia en los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib (el 48% de los pacientes de ≥ 65 años frente al 41 % de los pacientes más jóvenes). Los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib presentaron con más frecuencia neumonía, fibrilación auricular e infección de las vías urinarias.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. En el estudio fase I en el que los pacientes recibieron hasta 12,5 mg/kg/día (1400 mg) 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 [aspartatoaminotransferasa (AST) y alaninaaminotransferasa (ALT)]. No existe ningún antídoto específico para Ibrutinib. Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada deben ser vigilados estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

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°:



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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

45 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

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

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

60 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

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

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

90 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

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

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

120 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

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

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 90 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **VILANOR® 140 mg** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio y Gelatina.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura 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°:**

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

VILANOR®
IBRUTINIB 140 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 120 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **VILANOR® 140 mg** contiene: Ibrutinib 140 mg. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio y Gelatina.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura 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°:**

Lote:

Vto:

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

29 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 9618

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

CERTIFICADO N° 58095

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000352-15-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

IBRUTINIB 140 mg - CAPSULA DURA

642055

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 2102

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 24 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9618

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58095

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VILANOR

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

IBRUTINIB 140 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE TITANIO 1,05 mg CÁPSULA
GELATINA 120,95 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA 46,7 mg POLVO
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg POLVO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 1,3 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg POLVO
MANITOL 200 mg POLVO

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: 45 CÁPSULAS DURAS POR FRASCO

60 CÁPSULAS DURAS POR FRASCO

90 CÁPSULAS DURAS POR FRASCO

120 CÁPSULAS DURAS POR FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO DE 90 CAPSULAS DURAS POR ESTUCHE

1 FRASCO DE 120 CAPSULAS DURAS POR ESTUCHE

2 FRASCO DE 45 CAPSULAS DURAS POR ESTUCHE

2 FRASCO DE 60 CAPSULAS DURAS POR ESTUCHE

Presentaciones: 90, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR LAS CÁPSULAS EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE27

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) en recaída o refractario. VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfática Crónica (LLC). VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo. VILANOR® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	Dispo 7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN Nº 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000352-15-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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