



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-6957-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 28 de Agosto de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000526-22-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000526-22-0 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

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

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y 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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- 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 COMPRIMIDOS y nombre/s genérico/s IBRUTINIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 05/08/2022 11:31:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION11.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION12.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION13.PDF / 0 - 14/07/2023 14:59:01 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma 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 - 11/07/2023 13:23:06 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000526-22-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.08.28 13:22:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



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: manitol 333 mg, celulosa microcristalina 112,95 mg, povidona 42 mg, croscarmelosa sódica 31,50 mg, lauril sulfato de sodio 42 mg, dióxido de silicio coloidal 3,30 mg, estearato de magnesio 5,25 mg, opadry II blanco 14,85 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

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

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 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



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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: manitol 444 mg, celulosa microcristalina 150,60 mg, povidona 56 mg, croscarmelosa sódica 42 mg, lauril sulfato de sodio 56 mg, dióxido de silicio coloidal 4,40 mg, estearato de magnesio 7 mg, opadry II blanco 19,80 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

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

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 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



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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 enlentecer 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.

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 presenten.

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.
- 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 neutrofilica 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).

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

- Erupción cutánea grave con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens Johnson).

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

7. Información adicional de VILANOR® comprimidos

Composición de VILANOR® comprimidos:

El principio activo es Ibrutinib. Cada comprimido recubierto contiene 140, 280, 420 o 560 mg de Ibrutinib.

- Los demás componentes son: 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: infofvg@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

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

www.tuteurpuentes.com.ar

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.



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

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

Fecha de última revisión:



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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 111 mg, celulosa microcristalina 37,65 mg, povidona 14 mg, croscarmelosa sódica 10,50 mg, lauril sulfato de sodio 14 mg, dióxido de silicio coloidal 1,10 mg, estearato de magnesio 1,75 mg, opadry II blanco 4,95 mg.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR® comprimidos** contiene: Ibrutinib 280 mg. Excipientes: manitol 222 mg, celulosa microcristalina 75,30 mg, povidona 28 mg, croscarmelosa sódica 21 mg, lauril sulfato de sodio 28 mg, dióxido de silicio coloidal 2,20 mg, estearato de magnesio 3,50 mg, opadry II blanco 9,90 mg.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR® comprimidos** contiene: Ibrutinib 420 mg. Excipientes: manitol 333 mg, celulosa microcristalina 112,95 mg, povidona 42 mg, croscarmelosa sódica 31,50 mg, lauril sulfato de sodio 42 mg, dióxido de silicio coloidal 3,30 mg, estearato de magnesio 5,25 mg, opadry II blanco 14,85 mg.

Cada comprimido recubierto de **VILANOR® comprimidos** contiene: Ibrutinib 560 mg. Excipientes: manitol 444 mg, celulosa microcristalina 150,60 mg, povidona 56 mg, croscarmelosa sódica 42 mg, lauril sulfato de sodio 56 mg, dióxido de silicio coloidal 4,40 mg, estearato de magnesio 7 mg, opadry II blanco 19,80 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.

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 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*.

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 toxicidad no manejable. 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 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 la dosis inicial. Si reaparece la toxicidad, la dosis diaria se debe reducir en 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 la dosis recomendadas:

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
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® comprimidos	suspender el tratamiento con VILANOR® comprimidos
--------	---	---

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 ($>400000/\mu\text{l}$) 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) de 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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 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 linfóide 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, linfoides y óseos remitieron después de unos períodos de recuperación de 6 a 13 semanas. Los efectos pancreáticos remitieron parcialmente durante períodos similares de recuperación.

No se han realizado estudios de toxicidad juvenil.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

Ibrutinib no 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 ó 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 1552 pacientes tratados con Ibrutinib en tres estudios clínicos fase 2 y siete estudios aleatorizados fase 3 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. La mediana de duración del tratamiento de Ibrutinib en el conjunto de datos agrupados fue 17,4 meses. La mediana de duración del tratamiento para la LLC/LLP fue 18,2 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 1: 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	1	<1
		Pneumocystis ^{*,#}		

		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 Taquiarritmia ventricular*, #	7	4
			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 Eritema, Onicoclasia	1 2 3	<1 0 0
	Poco frecuentes	Angiodema, Paniculitis* Dermatosis neutrofílica*	<1 <1 <1	<1 <1 <1
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson	No co no cid a	No co no cid a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia Espasmos musculares Dolor musculoesquelético*	20 14 37	2 <1 3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia Edema periférico	22 18	1 1
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%.

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 refractario tratados con Ibrutinib. Esta linfocitosis es un efecto farmacodinámico y no se debe considerar como progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos. En ambos tipos de enfermedad, la linfocitosis aparece típicamente durante el primer mes del tratamiento 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 supraterapéutica de 1680 mg, Ibrutinib no prolongó el intervalo QTc de manera clínicamente significativa. El límite superior mayor del IC bilateral del 90% para las diferencias de la media ajustada basal entre Ibrutinib y placebo fueron inferiores a 10 ms. En el mismo estudio, se observó una reducción dependiente de la concentración en el intervalo QTc (-5,3 ms [IC del 90%: -9,4, -1,1] a una $C_{\text{máx}}$ de 719 ng/ml seguida de una dosis supraterapéutica de 1680 mg).

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 $C_{\text{máx}}$, 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 ($V_{\text{dd,ss}}/F$) 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 ¹⁴C 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 ($AUC_{\text{libre, last}}$) 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 dihidrodíolico y otros metabolitos son sustrato de la P-gp.

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

VILANOR® comprimidos/IBRUTINIB 140, 280, 420 y 560 mg: Envases conteniendo 28 y 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°

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:



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:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

VILANOR® comprimidos
Ibrutinib 420 mg
Comprimidos recubiertos
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lote:

Vencimiento:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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:



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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: manitol 111 mg, celulosa microcristalina 37,65 mg, povidona 14 mg, croscarmelosa sódica 10,50 mg, lauril sulfato de sodio 14 mg, dióxido de silicio coloidal 1,10 mg, estearato de magnesio 1,75 mg, opadry II blanco 4,95 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

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

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 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



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



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: manitol 222 mg, celulosa microcristalina 75,30 mg, povidona 28 mg, croscarmelosa sódica 21 mg, lauril sulfato de sodio 28 mg, dióxido de silicio coloidal 2,20 mg, estearato de magnesio 3,50 mg, opadry II blanco 9,90 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

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

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 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



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

15 de septiembre de 2023

DISPOSICIÓN N° 6957

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

CERTIFICADO N° 59942

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000526-22-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
IBRUTINIB 140 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674797
IBRUTINIB 560 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674826
IBRUTINIB 420 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674813
IBRUTINIB 280 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	674800



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Buenos Aires, 15 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 6957

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59942

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.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VILANOR COMPRIMIDOS

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 140 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
IBRUTINIB 140 mg

Excipiente (s)
POVIDONA 14 mg NÚCLEO 1 MANITOL 111 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,1 mg NÚCLEO 1 LAURIL SULFATO DE SODIO 14 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 10,5 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 37,65 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg NÚCLEO 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,2375 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,98 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,7425 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,99 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Presentaciones: 28, 30

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VILANOR COMPRIMIDOS

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 560 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

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

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

IBRUTINIB 560 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 150,6 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 56 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SÓDICA 42 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 56 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 7 mg NÚCLEO 1
MANITOL 444 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 4,4 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 7,92 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,96 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,97 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,95 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VILANOR COMPRIMIDOS

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 420 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

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
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AA1), CABA

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

IBRUTINIB 420 mg

Excipiente (s)

POVIDONA 42 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 112,95 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 42 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 31,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,25 mg NÚCLEO 1
MANITOL 333 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3,3 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 5,94 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,2275 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2,97 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,7125 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínaquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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 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.

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	--	----------------------------------	------------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: VILANOR COMPRIMIDOS

Nombre Genérico (IFA/s): IBRUTINIB

Concentración: 280 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

IBRUTINIB 280 mg

Excipiente (s)

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

CELULOSA MICROCRISTALINA 75,3 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 28 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 21 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 28 mg NÚCLEO 1
MANITOL 222 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,96 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,98 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,475 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,485 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28, 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01EL01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteínaquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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 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.

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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33,, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33,, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	4910/22	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000526-22-0

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

