

**Proyecto de Prospecto**

**VILANOR®**  
**IBRUTINIB 140 mg**  
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

**Linfoma de Células del Manto**

**VILANOR®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) que recibieron al menos un tratamiento previo.

**Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños**

**VILANOR®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Linfática Crónica (LLC)/ Linfoma de linfocitos pequeños (LLP).

**Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p**

**VILANOR®** está indicado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC)/ Linfoma de linfocitos pequeños (LLP) con delección 17p.

**Macroglobulinemia de Waldenström**

**VILANOR®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Macroglobulinemia de Waldenström (MW).

**Linfoma de la Zona Marginal**

**VILANOR®** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de la Zona Marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y que hayan recibido por lo menos un tratamiento previo basado en anti-CD20.

**Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica**

**VILANOR®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) crónica después del fracaso de una o más líneas de tratamiento sistémico.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

**Mecanismo de acción**

Ibrutinib es una molécula pequeña que actúa como un potente inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína (Cys-481) situado en el lugar activo de la BTK, lo que produce la inhibición sostenida de la actividad enzimática de la BTK. La BTK, un miembro de la familia de quinasas Tec, es una importante molécula de señalización de las vías del receptor de antígenos del linfocito B (BCR) y de las vías del receptor de citoquinas. La vía del BCR está implicada en la patogenia de varias neoplasias malignas de los linfocitos B, incluido el LCM, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), el linfoma folicular y la LLC. El papel fundamental de la BTK en la transmisión de señales a través de los receptores de superficie de los linfocitos B resulta en la activación de las vías que son necesarias para el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los

linfocitos B. Los estudios preclínicos han demostrado que Ibrutinib es un inhibidor eficaz de la proliferación y supervivencia de los linfocitos B neoplásicos *in vivo*, así como de la migración celular y la adhesión a sustratos *in vitro*.

#### **Propiedades farmacodinámicas**

En los pacientes con linfoma de células B recurrente se observó una ocupación >90 % del sitio activo de BTK en células mononucleares de sangre periférica hasta 24 horas después de la administración de dosis de Ibrutinib  $\geq 2,5$  mg/kg/día ( $\geq 175$  mg/día para un peso promedio de 70 kg).

#### **Agregación plaquetaria *in vitro***

Ibrutinib demostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores de CI50 de 4,6  $\mu$ M (2026 ng/mL), 0,8  $\mu$ M (352 ng/mL) y 3  $\mu$ M (1321 ng/mL) en muestras de sangre de donantes sanos, donantes en tratamiento con warfarina y donantes con insuficiencia renal severa, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria para ADP, ácido araquidónico, ristocetina y TRAP-6.

#### **Electrofisiología cardíaca**

A una dosis única 3 veces la máxima recomendada (1680 mg), Ibrutinib no prolongó el intervalo QT en ningún grado clínicamente relevante.

### **Eficacia clínica y seguridad**

#### **Linfoma de Células del Manto**

##### Estudio 1

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LCM que habían recibido al menos un tratamiento previo fueron evaluadas en un único estudio abierto y multicéntrico (Estudio 1), realizado en 111 pacientes. La mediana de la edad fue 68 años (intervalo: 40 a 84 años), el 77% fueron varones y el 92% caucásicos. Al inicio del estudio, el 89% de los pacientes tenían un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) inicial de 0 o 1. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 42 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 3 (intervalo: 1 a 5 tratamientos), incluyendo trasplante previo en el 11%. En el momento basal, el 39% de los pacientes presentaban enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm), el 49% tenía afectada la médula ósea y el 54% afectación extranodal.

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo a los criterios revisados del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) para el Linfoma No Hodgkin (LNH). El criterio de valoración principal en este estudio fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el investigador. Las respuestas a Ibrutinib se muestran en la **Tabla 1**.

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

	<b>Total N= 111</b>
<b>TRG (%)</b>	65,8
IC 95%	(56,2-74,5)
RC (%)	17,1
RP (%)	48,6
Mediana de la DR (RC+RP) (meses)	17,5 (15,8; NA)

IC = Intervalo de confianza; RC = Respuesta completa; RP = Respuesta parcial; NA = No alcanzado.

Los datos de eficacia fueron también evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI) en forma independiente de las imágenes, demostrándose una TRG del 69%.

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

#### Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento con Ibrutinib, se observó un aumento reversible del recuento de linfocitos (es decir, aumento  $\geq 50\%$  con respecto al valor basal y por encima del recuento absoluto de linfocitos [RAL] de 5000/ $\mu$ l) en el 33 % de los pacientes en el estudio de LCM. El inicio de la

linfocitosis aislada aparece durante las primeras semanas de tratamiento con Ibrutinib y remite en una mediana de 8 semanas.

### **Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños**

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP fueron demostradas en un estudio no controlado y cuatro estudios controlados aleatorizados.

#### Estudio 2

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en 48 pacientes con LLC previamente tratados se demostró en un estudio multicéntrico abierto (Estudio 2). La mediana de la edad fue 67 años (intervalo: 37 a 82 años), el 71% fueron varones y el 94% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 80 meses y la mediana del número de tratamientos previos 4 (intervalo: 1 a 12 tratamientos). En el momento basal, el 46% presentaba enfermedad voluminosa ( $\geq 5$  cm).

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La TRG y la duración de la respuesta (DR) fueron evaluadas por el CRI aplicando los criterios del Grupo de Trabajo Internacional 2008 para la LLC (IWCLL). La TRG fue del 58,3% (IC 95%: 43,2-72,4%), todas respuestas parciales (RP). Ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa (RC). La DR varió entre 5,6 y 24,2+ meses. No se alcanzó la mediana de la DR.

#### Estudio 3

Se realizó un estudio multicéntrico Fase III, aleatorizado y abierto en el que se comparó Ibrutinib con ofatumumab en pacientes con LLC o LLP tratados previamente (Estudio 3). Los pacientes (n= 391) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta 12 dosis de ofatumumab (300/2000 mg). Cincuenta y siete pacientes aleatorizados a ofatumumab cambiaron de grupo de tratamiento para recibir Ibrutinib tras presentar progresión de la enfermedad. La mediana de la edad fue 67 años (intervalo: 30 a 88 años), el 68% fueron varones y el 90% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG 0 o 1. El estudio incluyó a 373 pacientes con LLC y a 18 con LLP. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 91 meses y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 13 tratamientos). En el momento basal, el 58% de los pacientes presentaban al menos un tumor  $\geq 5$  cm. El 32% tenían delección del 17p.

Los resultados de eficacia del Estudio 3 se muestran en la **Tabla 2** y las curvas de Kaplan-Meier para la Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI de acuerdo con los criterios del IWCLL, y para la Sobrevida global (SG) se muestran en las **Figuras 1 y 2**, respectivamente.

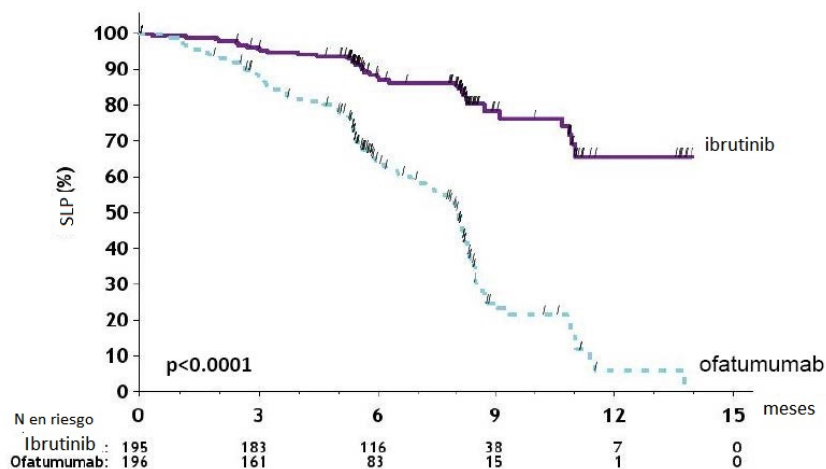
**Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 3)**

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 195	Ofatumumab N= 196
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>b</sup></b>		
Número de eventos (%)	35 (17,9)	111 (56,6)
Progresión de la enfermedad	26	93
Eventos de muerte	9	18
Mediana (IC 95%), meses	No alcanzada	8,1 (7,2-8,3)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,22 (0,15-0,32)	
<b>Sobrevida global<sup>a</sup></b>		
Número de muertes	16 (8,2)	33 (16,8)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,43(0,24-0,79)	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%)	42,6	4,1

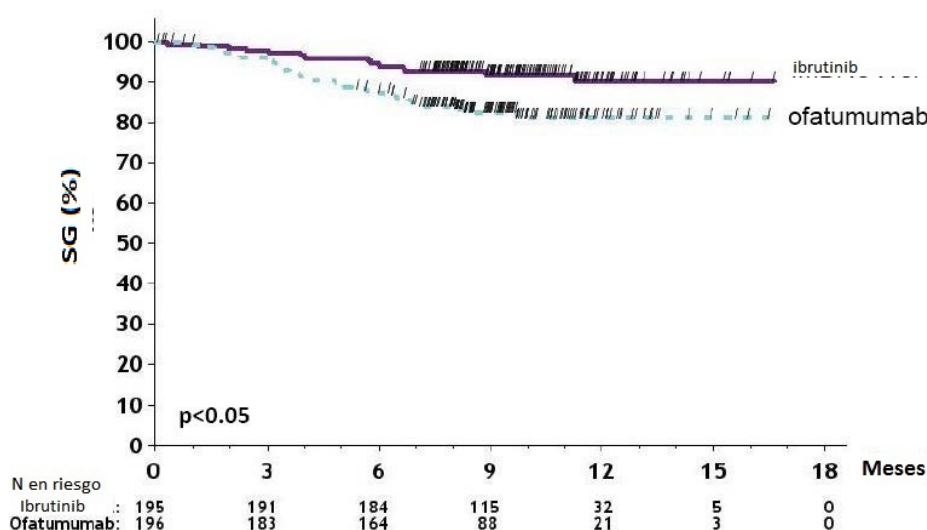
<sup>a</sup> Mediana de la SG no alcanzada en ninguno de los grupos.

<sup>b</sup> Evaluada por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

**Figura 1:** Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP el Estudio 3



**Figura 2:** Curva de Kaplan-Meier para la SG (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP el Estudio 3



**Seguimiento de 63 meses**

Con un seguimiento general de 63 meses, la mediana de SLP evaluada por el investigador aplicando los criterios del IWCLL fue 44,1 meses (IC 95%: 38,5-56,9) en el grupo de Ibrutinib y 8,1 meses (IC 95%: 7,8-8,3) en el grupo de ofatumumab, respectivamente. La TRG evaluada por los investigadores fue 87,2% en el grupo de Ibrutinib comparada con 22,4% en el grupo de ofatumumab.

**Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños con delección 17p**

El Estudio 3 incluyó 127 pacientes con LLC/LLP con delección 17p. La mediana de edad fue 67 años (intervalo: 30 a 84 años), 62% fueron varones y 88% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. El CRI evaluó la SLP y la TRG. En la **Tabla 3** se muestran los resultados de eficacia para LLC/LLP con delección 17p.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP con delección 17p (Estudio 3)**

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 63	Ofatumumab N= 64
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	16 (25,4)	38 (59,4)
Progresión de la enfermedad	12	31
Eventos de muerte	4	7
Mediana (IC 95%), meses	No alcanzada	5,8 (5,3-7,9)

Cociente de riesgo (IC 95%)	0,25 (0,14-0,45)	
Tasa de respuesta global <sup>a</sup> (%)	47,6	4,7

<sup>a</sup> Evaluada por el CRI. Todas las respuestas alcanzadas fueron parciales; ninguno de los pacientes alcanzó una respuesta completa.

#### Seguimiento de 63 meses

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

#### Estudio 4

Se realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto Fase III (Estudio 4) de Ibrutinib frente a clorambucilo en pacientes con LLC o LLP no tratados previamente de 65 años o mayores.

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

La mediana de edad era de 73 años (intervalo: 65 a 90 años), el 63% eran varones, y el 91% caucásicos. El 91% de los pacientes presentaban un estado funcional basal del ECOG 0 o 1 y el 9% de 2. El estudio incluyó a 249 pacientes con LLC y a 20 con LLP. En el momento basal el 20% de los pacientes presentaba delección del 11q. Los motivos más frecuentes para iniciar el tratamiento de LLC fueron: insuficiencia medular progresiva demostrada por anemia y/o trombocitopenia (38%), linfadenopatía progresiva o sintomática (37%), esplenomegalia progresiva o sintomática (30%), fatiga (27%) y sudoración nocturna (25%).

Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, se registraron 32 eventos de muerte (11 [8,1%] y 21 [15,8%] en los grupos de tratamiento con Ibrutinib y clorambucilo, respectivamente). Con 41% de los pacientes transferidos de clorambucilo a Ibrutinib, el análisis de SG en la población con intención de tratar produjo un cociente de riesgo estadísticamente significativo de 0,44 (IC 95%: 0,21-0,92) y estimados de una tasa de sobrevida en 2 años de 94,7% (IC 95%: 89,1-97,4) y 84,3% (IC 95%: 76,7-89,6) en los grupos tratados con Ibrutinib y clorambucilo, respectivamente.

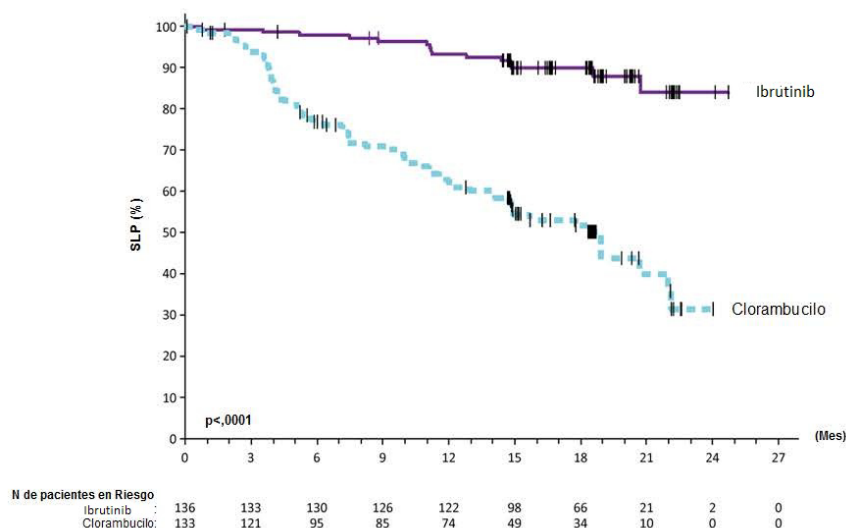
Los resultados de eficacia del Estudio 4 figuran en la **Tabla 4** y la curva de Kaplan-Meier para la SLP, evaluada por un CRI de acuerdo con los criterios del IWCLL, se muestra en la **Figura 3**.

**Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 4)**

Criterio de valoración	Ibrutinib N= 136	Ofatumumab N= 133
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Progresión de la enfermedad	12	57
Eventos de muerte	3	7
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	18,9 (14,1-22,0)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,161 (0,091-0,283)	
<b>Tasa de respuesta Global<sup>a</sup> (RC + RP)</b>	82,4%	35,3%
Valor p	<0,0001	

<sup>a</sup> Evaluado por CRI. Cinco pacientes (3,7%) del grupo de Ibrutinib y dos pacientes (1,5%) del grupo de clorambucilo lograron una respuesta completa.

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP el Estudio 4**



### Seguimiento de 55 meses

Con un seguimiento general de 55 meses, la mediana de la SLP no se alcanzó en el grupo de Ibrutinib.

### Estudio 5

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Fase III (Estudio 5) de Ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en pacientes con LLC o LLP previamente tratados. Los pacientes (n=578) fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir Ibrutinib en una dosis diaria de 420 mg o placebo en combinación con BR hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Todos recibieron BR por un máximo de 6 ciclos de 28 días. Bendamustina fue administrada a dosis de 70 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 30 minutos en los días 2 y 3 del ciclo 1 y en los días 1 y 2 de los ciclos 2 a 6 hasta un máximo de 6 ciclos, y todos los pacientes presentaban un *clearance* de creatinina (ClCr) inicial  $\geq 40$  mg/ml. Rituximab fue administrado en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 del primer ciclo y de 500 mg/m<sup>2</sup> los días 1 de los ciclos 2 a 6.

La mediana de edad fue 64 años (intervalo: 31 a 86 años), 66% fueron varones y 91% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 o 1. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue 5,9 años y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, 56% de los pacientes presentaban al menos un tumor  $\geq 5$  cm y 26% tenían delección 11q.

Los resultados de eficacia del Estudio 5 se muestran en la **Tabla 5** y las curvas de Kaplan-Meier de SLP en la **Figura 4**.

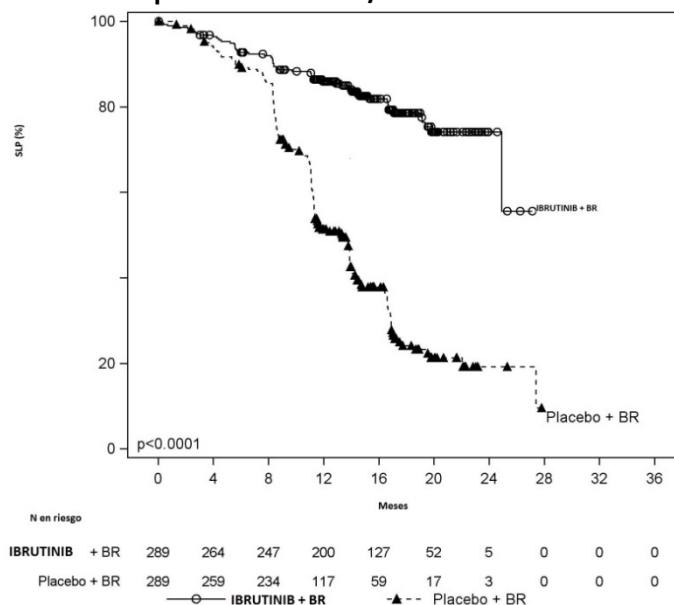
**Tabla 5: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP (Estudio 5)**

Criterio de valoración	Ibrutinib + BR N= 289	Placebo + BR N= 289
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	56 (19,4)	183 (63,3)
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	13,3 (11,3-13,9)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,20 (0,15-0,28)	
<b>Tasa de respuesta Global<sup>a</sup></b>	82,7%	67,8%

<sup>a</sup> Evaluado por el CRI, 24 pacientes (8,3%) en el grupo de Ibrutinib + BR y 6 pacientes (2,1%) en el grupo placebo + BR alcanzaron una respuesta completa.

BR = bendamustina y rituximab

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP en Estudio 5**



### Estudio 6

Se realizó un estudio multicéntrico en el que se comparó las combinaciones Ibrutinib + obinutuzumab con clorambucilo + obinutuzumab en pacientes con LLC o LLP previamente tratados. Los pacientes tenían 65 años o más, o <65 años con afecciones médicas coexistentes, función renal reducida medida por ClCr <70 ml/min o presencia de delección 17p/TP53. Los pacientes (n=229) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o 0,5mg/kg de clorambucilo en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos. En ambos grupos, los pacientes recibieron 1.000 mg de obinutuzumab en los días 1, 8 y 15 del primer ciclo, seguido del tratamiento el día 1 en los 5 ciclos posteriores (total de 6 ciclos de 28 días cada uno). La primera dosis de obinutuzumab se dividió entre el día 1 (100 mg) y el día 2 (900 mg).

La mediana de edad fue 71 años (intervalo: 40 a 87 años), el 64% fueron hombres y el 96% caucásicos. Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG basal de 0 (48%) o 1-2 (52%). El estudio incluyó 214 pacientes con LLC y 15 con LLP. En el momento basal, el 65% de los pacientes con LCC/LLP presentaba factores de alto riesgo (delección 17p/TP53 [18%], del 11q [15%] o no mutación de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV no mutado) [54%]). Los motivos más frecuentes para iniciar el tratamiento de LLC fueron: linfadenopatía (38%), sudoración nocturna (34%), insuficiencia progresiva de la médula ósea (31%), fatiga (29%), esplenomegalia (25%) y linfocitosis progresiva (21%).

Con una mediana de tiempo de seguimiento de 31 meses, los resultados de eficacia del Estudio 6 evaluados por un CRI según los criterios del IWCLL se muestran en la **Tabla 6** y la curva de Kaplan-Meier para SLP se muestra en la **Figura 5**.

**Tabla 6: Resultados de eficacia en pacientes con LLC/LLP en Estudio 6**

Criterio de valoración	Ibrutinib + obinutuzumab N= 113	Clorambucilo + obinutuzumab N= 116
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	24 (21)	74 (64)
Progresión de la enfermedad	11	64
Eventos de muerte	13	10
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	19,0 (15,1-22,1)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,23 (0,15-0,37)	
Valor p <sup>b</sup>	< 0,0001	

<b>Tasa de Respuesta Global (%)<sup>a</sup></b>	<b>88,5</b>	<b>73,3</b>
RC <sup>c</sup> (%)	19,5	7,8
RP <sup>d</sup> (%)	69,0	95,5

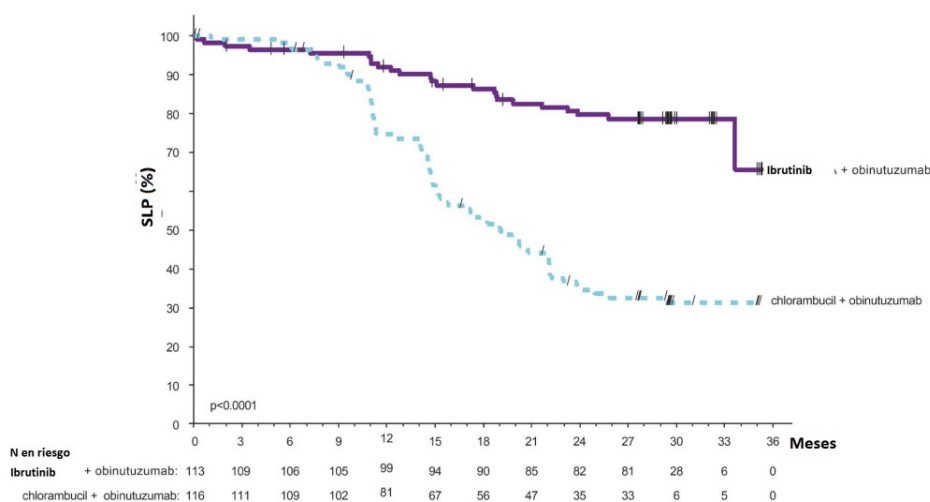
<sup>a</sup> Evaluado por CRI

<sup>b</sup> El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos no estratificada

<sup>c</sup> Incluye 1 paciente en el grupo de Ibrutinib + obinutuzumab con una respuesta completa con recuperación incompleta de médula (RCi)

<sup>d</sup> RP = nRP + RP

**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con LLC/LLP en Estudio 6**



En la población con LLC/LLP de alto riesgo (mutación del17p/TP53, del11q o IGHV no mutado), el cociente de riesgo de la SLP fue 0,15 (IC 95%: 0,09-0,27).

### Linfocitosis

Después de iniciar el tratamiento con Ibrutinib en monoterapia, se observó un aumento del recuento de linfocitos (es decir, aumento  $\geq 50\%$  con respecto al valor basal y por encima del RAL de 5.000/ $\mu\text{l}$ ) en el 66% de los pacientes en el estudio de LLC. El inicio de la linfocitosis aislada aparece durante el primer mes de tratamiento con Ibrutinib y remite en una mediana de 14 semanas (intervalo: 0,1 a 104 semanas). Cuando Ibrutinib fue administrado en combinación, la linfocitosis fue del 7% con Ibrutinib + BR en comparación con 6% con placebo + BR y del 7% con Ibrutinib + obinutuzumab en comparación con 1% con clorambucilo + obinutuzumab.

### **Macroglobulinemia de Waldenström**

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes con MW se demostró en dos estudios de un único grupo y un estudio aleatorizado y controlado.

#### Estudio 7

La seguridad y eficacia de Ibrutinib en MW (linfoma linfoplasmocítico excretor de IgM) se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo con 63 pacientes previamente tratados. La mediana de edad fue de 63 años (intervalo: 44 a 86 años), el 76% fueron varones y el 95% caucásicos. Todos los pacientes presentaban un estado funcional basal ECOG de 0 o 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 74 meses, y la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 11 tratamientos). En el momento basal, la mediana del valor IgM sérico fue de 3,5 g/dl (intervalo: 0,7 a 8,4 g/dl).

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un CRI aplicando los criterios adoptados por el Grupo de Trabajo Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström. Las respuestas a Ibrutinib, definidas como RP o mejor, se muestran en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Tasa de Respuesta Global (TRG) y duración de la respuesta (DR) según**



**evaluación del CRI en pacientes con MW en el Estudio 6**

	Total (N= 63)
<b>Tasa de Respuesta (RC + RPMB + RP), (%)</b>	61,9
IC 95% (%)	(48,8-73,9)
RC	0
RPMB (%)	11,1
RP (%)	50,8
Mediana de la DR meses (intervalo)	No alcanzada (2,8+-18,8+)

RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; RC= respuesta completa

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,2 mes (intervalo 0,7-13,4).

El grupo de monoterapia del Estudio 8 incluyó a 31 pacientes con WM previamente tratados en los cuales fracasó el tratamiento previo con rituximab y recibieron Ibrutinib en monoterapia. La mediana de edad fue 67 años (intervalo: 47 a 90 años). El 81% de los pacientes tenía un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 19% de 2. La mediana del número de tratamientos previos fue 4 (intervalo: 1 a 7 tratamientos). La tasa de respuesta observada en el grupo de monoterapia del Estudio 8 fue del 71% (0% RC, 29% respuesta parcial muy buena [RPMB], 42% RP). Con un tiempo medio de seguimiento de 34 meses (intervalo: 8.6 a 37.7 meses), no se ha alcanzado la duración media de la respuesta.

**Estudio 8**

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Fase III de Ibrutinib o placebo en combinación con rituximab en pacientes con WM sin tratamiento previo o tratados previamente. Los pacientes (n=150) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir 420 mg diarios de Ibrutinib o placebo en combinación con rituximab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Rituximab se administró semanalmente a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas consecutivas (semanas 1-4) seguido de un segundo ciclo semanal de rituximab durante 4 semanas consecutivas (semanas 17-20). La principal medida de resultado de eficacia fue la SLP evaluada por un RCI con una medida de eficacia adicional de la tasa de respuesta.

La mediana de edad fue 69 años (intervalo: 36 a 89 años), el 66% fueron hombres y el 79% caucásicos. El 93% de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG basal de 0 o 1 y el 7% de 2. El 45% de los pacientes no habían recibido tratamiento previo. Entre los pacientes tratados previamente, la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (intervalo: 1 a 6 tratamientos). En el momento basal, el valor medio de IgM en suero fue 3,2 g/dL (intervalo: 0,6 a 8,3 g/dL) y las mutaciones MYD88 L265P estaban presentes en el 77% de los pacientes, en el 13% ausentes y en el 9% no estaban evaluables para el estado de mutación.

Los resultados de eficacia para el Estudio 8 según evaluación por un RCI se muestran en la **Tabla 8**, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP se muestran en la **Figura 6**.

**Tabla 8: Resultados de eficacia en pacientes con MW en Estudio 8**

Criterio de valoración	Ibrutinib + rituximab N= 75	Placebo + rituximab N= 75
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos (%)	14 (19)	42 (56)
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	20,3 (13,7-27,6)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,20 (0,11-0,38)	
Valor p <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Tasa de Respuesta (RC + RPMB + RP)<sup>b</sup></b>		
IC 95% (%)	(0,62-0,82)	(0,21-0,43)
RC	3%	1%
RPMB	23%	4%
RP	47%	27%
Mediana de la DR meses (intervalo)	NA (1,9+-36,4+)	21,2 (4,6-25,8)

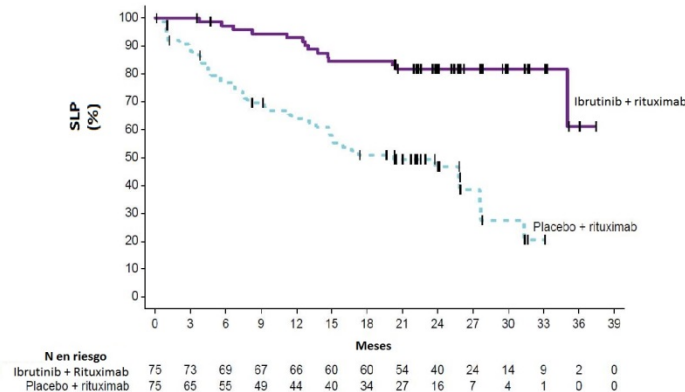
RP= respuesta parcial; RPMB= respuesta parcial muy buena; RC= respuesta completa

<sup>a</sup> valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada por WM IPSS (bajo, medio, alto) y número de tratamientos sistémicos previos (0,  $\geq 1$ )

<sup>b</sup> valor P asociado con la tasa de respuesta fue  $<0.0001$ .

Mediana del tiempo de seguimiento = 26,5 meses.

**Figura 6: Curva de Kaplan-Meier para la SLP (población por intención de tratar) en pacientes con MW en Estudio 8**



Un análisis exploratorio demostró una mejora sostenida en la hemoglobina (aumento  $\geq 2$  g/dL con respecto al valor basal durante al menos 8 semanas sin transfusiones de sangre o factor de crecimiento) en el 65% de los pacientes en el grupo de Ibrutinib +rituximab y en el 39% del grupo placebo + rituximab.

### Linfoma de la Zona Marginal

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

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 560 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores y un CRI aplicando los criterios adoptados del Grupo de trabajo internacional en linfoma maligno. Las respuestas evaluadas por el CRI se muestran en la **Tabla 9**.

**Tabla 9: Tasa de Respuesta Global (TRG) y duración de la respuesta (DR) según evaluación del CRI en pacientes con LZM en el Estudio 9**

	Total (N= 63)
Tasa de Respuesta (RC + RP), (%)	46,0
IC 95% (%)	(33,4-59,1)
RC (%)	3,2
RP (%)	42,9
Mediana de la DR meses (intervalo)	No alcanzada (16,7-No alcanzada)

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa

Mediana del tiempo de seguimiento = 19,4 meses.

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

### Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica

La seguridad y la eficacia de Ibrutinib en EICH crónica se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, de un único grupo (Estudio 10) en 42 pacientes con EICH crónica después del fracaso del tratamiento de primera línea con corticosteroides y que requieren tratamiento adicional. La mediana de edad fue 56 años (intervalo: 19 a 74 años), el 52% fueron hombres y el 93% caucásicos. Las neoplasias malignas subyacentes más comunes que condujeron al trasplante fueron leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y LLC. La mediana de tiempo transcurrido desde el

diagnóstico de EICH crónica fue 14 meses, la mediana del número de tratamientos previos 2 (intervalo: 1 a 3 tratamientos) y el 60% de los pacientes tenían una puntuación en la escala Karnofsky (KPS)  $\leq 80$ . La mayoría de los pacientes (88%) presentaban al menos 2 órganos involucrados al inicio del estudio, siendo los involucrados con mayor frecuencia la boca (86%), piel (81%) y tracto gastrointestinal (33%). La mediana de la dosis diaria de corticosteroides (prednisona o equivalente de prednisona) en el momento basal fue 0,3 mg/kg/día y 52% de los pacientes recibían inmunosupresores además de los corticosteroides sistémicos. La profilaxis de las infecciones se realizó según las pautas institucionales, el 79% recibió combinaciones de sulfonamidas y trimetoprima y el 64% derivados de triazol.

Ibrutinib se administró por vía oral a dosis de 420 mg una vez al día. Las respuestas fueron evaluadas por investigadores aplicando los criterios del Instituto Nacional de Salud (NIH) 2005 con dos modificaciones para alinearlos con los criterios actualizados 2014. Los resultados de eficacia se muestran en la **Tabla 10**.

**Tabla 10: Mejor tasa de respuesta global (TRG) y Tasa de respuesta sostenida según evaluación<sup>a</sup> del investigador en pacientes con EICH crónica en el Estudio 10**

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

RP= respuesta parcial; RC= respuesta completa

<sup>a</sup> Evaluación del investigador según los criterios de respuesta de NIH 2005 con dos modificaciones (agregación de "no evaluable" para los órganos con anomalías no-EICH crónica y el cambio en la puntuación del órgano de 0 a 1 no se consideró progresión de la enfermedad)

<sup>b</sup> La tasa de respuesta sostenida se define como la proporción de pacientes que lograron una RC o RP sostenida durante al menos 20 semanas.

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

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

Ibrutinib se absorbe rápidamente tras su administración oral, con una mediana del  $T_{max}$  de entre 1 y 2 horas. La biodisponibilidad absoluta en condiciones de ayuno (n=8) fue del 2,9% (IC 90%: 2,1-3,9) y se duplicó al combinarlo con una comida. La farmacocinética de Ibrutinib no difiere significativamente en pacientes con distintas neoplasias malignas de linfocitos B. La exposición a Ibrutinib aumenta con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada). El área bajo la curva (AUC) en el estado estacionario que se observó en pacientes tratados con 560 mg con LCM es de 865 ng.h/ml (69%) (media  $\pm$  desviación estándar) y con LZM es 978 ng.h/ml (82%), y en pacientes con LLC/LLP tratados con 420 mg es 708 ng.h/ml (71%), con MW es 707 ng.h/ml (72%), y con EICH crónica es 1159 ng.h/ml (50%). La administración de Ibrutinib con alimentos ricos en grasas y calorías (800 a 1.000 calorías con aproximadamente 50% del contenido calórico total proveniente de la dieta) aumentó aproximadamente 2 a 4 veces la  $C_{max}$  y 2 veces el AUC en comparación con la administración de Ibrutinib después del ayuno nocturno.

Los estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib no es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

### 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 (Vd)

fue de 683 l y el volumen de distribución aparente en el estado estacionario ( $V_{dA,ss}/F$ ) fue aproximadamente 10000 l.

### **Metabolismo**

Ibrutinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para dar un metabolito dihidrodiólico, PCI-45227, con una actividad inhibidora de la BTK aproximadamente 15 veces menor que la de Ibrutinib. El intervalo de la relación media entre el metabolito y el fármaco original para PCI-45227 en estado estacionario es de 1 a 2,8. La implicación del CYP2D6 en el metabolismo de Ibrutinib parece ser mínima.

### **Eliminación**

El *clearance* intravenoso fue 62 l/h y 76 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. Conforme con un efecto de primer paso, el *clearance* oral aparente ( $CL/F$ ) es aproximadamente 2000 l/h y 1000 l/h en condiciones de ayuno y con alimentos, respectivamente. La semivida de Ibrutinib es de 4 a 6 horas.

Ibrutinib, principalmente en forma de metabolitos, se elimina en mayor parte a través de las heces. Después de la administración de una dosis única oral de Ibrutinib radiomarcado con  $C^{14}$  a personas sanas, aproximadamente el 90% de la radiactividad se eliminó en el plazo de 168 horas, excretándose la mayor parte (80%) por heces y <10% por orina. Ibrutinib intacto representó aproximadamente el 1% del medicamento radiomarcado excretado por las heces y nada fue excretado por orina.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La eliminación renal de Ibrutinib es mínima; la eliminación urinaria de metabolitos es <10% de la dosis. La insuficiencia renal leve y moderada ( $CrCL >25$  ml/min) no tuvo influencia sobre la exposición a Ibrutinib. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCL <25$  ml/min) o en diálisis.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. Se realizó un estudio en sujetos con insuficiencia hepática sin cáncer a los que se les administró una dosis única de 140 mg del medicamento en condiciones de ayuno. El efecto que tuvo la insuficiencia hepática varió considerablemente entre los individuos, pero por término medio se observó un incremento de 2,7, 8,2 y 9,8 veces en la exposición a Ibrutinib ( $AUC_{last}$ ) de los sujetos con insuficiencia hepática leve ( $n=6$ , Clase A de Child-Pugh), moderada ( $n=10$ , Clase B de Child-Pugh) y grave ( $n=8$ , Clase C de Child-Pugh), respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal. La  $C_{máx}$  de Ibrutinib aumentó 5,2, 8,8 y 7,0 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en relación con sujetos con función hepática normal.

### **Estudios de interacciones farmacológicas**

#### *Administración concomitante de Ibrutinib con sustratos del CYP*

Estudios *in vitro* indicaron que es poco probable que Ibrutinib y PCI-45227 a dosis clínicas sean inhibidores del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. Es poco probable que Ibrutinib y PCI-45227 a dosis clínicas sean inductores de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A.

#### *Administración concomitante con sustratos de transportadores*

Los estudios *in vitro* sugieren que Ibrutinib a dosis clínicas puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp. La administración concomitante de sustratos por vía oral de P-gp o BCRP con un estrecho margen terapéutico (p. ej., digoxina, metotrexato) con Ibrutinib puede aumentar sus concentraciones.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

### Posología

#### **Linfoma de Células del Manto y Linfoma de la Zona Marginal**

La dosis recomendada para el tratamiento del LCM y LZM es de 560 mg (cuatro cápsulas) una vez al día.

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

#### **Leucemia Linfática Crónica/Linfoma de linfocitos pequeños y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)**

La dosis recomendada para el tratamiento de la LLC/LLP y MW en monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab o con obinutuzumab para LLC/LLP es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día.

El tratamiento debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administre **VILANOR®** en combinación con rituximab u obinutuzumab, considerar la administración de **VILANOR®** antes de rituximab u obinutuzumab cuando se administren el mismo día.

#### **Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica**

La dosis recomendada para el tratamiento de EICH crónica es de 420 mg (tres cápsulas) una vez al día hasta progresión de la enfermedad, recurrencia de una neoplasia maligna subyacente o toxicidad inaceptable. Cuando un paciente ya no requiere tratamiento de EICH crónica, se debe suspender **VILANOR®** según evaluación médica.

#### **Ajustes de dosis por reacciones adversas**

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

En la **Tabla 11** se describen las modificaciones de dosis recomendadas.

**Tabla 11: Ajuste de dosis por reacciones adversas**

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

#### **Ajustes de dosis por administración concomitante de inhibidores de CYP3A**

Las modificaciones de dosis recomendadas se describen en la **Tabla 12**.

**Tabla 12: Ajustes de dosis por coadministración de inhibidores de CYP3A**

Población de pacientes	Medicamento coadministrado	Dosis recomendada de <b>VILANOR®</b>
Neoplasias malignas de células B	• Inhibidor moderado de CYP3A	280 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla 11

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazol 200 mg dos veces al día</li> <li>• Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día</li> </ul>	140 mg una vez al día  Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla 11
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día</li> <li>• Posaconazol por vía intravenosa 300 mg una vez al día</li> <li>• Posaconazol comprimidos de liberación retardada 300 mg una vez al día</li> </ul>	70 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendaciones de Tabla 11
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros inhibidores potentes de CYP3A</li> </ul>	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se usarán a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir <b>VILANOR®</b> .
Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidor moderado de CYP3A</li> </ul>	420 mg una vez al día Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla 11
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazol 200 mg dos veces al día</li> <li>• Suspensión de posaconazol 100 mg una vez al día, 100 mg dos veces al día, o 200 mg dos veces al día</li> </ul>	280 mg una vez al día  Modificar la dosis según recomendaciones de Tabla 11
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspensión de posaconazol 200 mg tres veces al día o 400 mg dos veces al día</li> <li>• Posaconazol por vía intravenosa 300 mg una vez al día</li> <li>• Posaconazol comprimidos de liberación retardada 300 mg una vez al día</li> </ul>	140 mg una vez al día Interrumpir la dosis según recomendaciones de Tabla 11
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otros inhibidores potentes de CYP3A</li> </ul>	Evitar el uso concomitante. Si estos inhibidores se usarán a corto plazo (como antiinfecciosos durante siete días o menos), interrumpir <b>VILANOR®</b> .

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

#### *Dosis omitidas*

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

#### **Poblaciones especiales**

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis específico en pacientes de  $\geq 65$  años.

##### *Insuficiencia hepática*

Ibrutinib se metaboliza en el hígado. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia hepática, los datos mostraron un aumento de la exposición a Ibrutinib (ver **FARMACOCINÉTICA**). En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la dosis recomendada es de 140 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis recomendada es de 70 mg diarios. Se debe vigilar la aparición de signos de toxicidad debida a **VILANOR®** y seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis cuando sea necesario. No se recomienda administrar **VILANOR®** a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

##### *Población pediátrica*

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

**Modo de administración**

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

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**ADVERTENCIAS****Eventos hemorrágicos**

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

El uso de Ibrutinib en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función de las plaquetas puede aumentar el riesgo de hemorragia por lo que se debe tener precaución cuando se utilice un tratamiento anticoagulante. Considerar los riesgos y beneficios de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria cuando es coadministrado con Ibrutinib, y monitorear los signos y síntomas de sangrado.

Considerar el beneficio-riesgo de suspender el tratamiento con Ibrutinib al menos entre 3 y 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, dependiendo del tipo de cirugía y del riesgo de hemorragia.

**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. Han ocurrido casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes tratados con Ibrutinib. Se debe vigilar la aparición de fiebre, neutropenia e infecciones, e instaurar un tratamiento antiinfeccioso según esté indicado.

**Citopenias**

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

**Fibrilación auricular/flutter**

Se ha notificado fibrilación auricular y flutter auricular en pacientes tratados con Ibrutinib, especialmente en aquellos con factores de riesgo cardíacos, hipertensión, infecciones agudas y antecedentes de fibrilación auricular. Se debe vigilar de manera periódica a todos los pacientes por si presentaran fibrilación auricular. Se debe realizar una evaluación clínica y un electrocardiograma (ECG) a los pacientes que presenten síntomas de arritmia o disnea de aparición reciente.

Se han producido arritmias cardíacas fatales y graves con el tratamiento con Ibrutinib.

**Síndrome de lisis tumoral**

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

**Segundos tumores malignos primarios**

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

**Cáncer de piel no melanoma**

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

**Hipertensión**

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

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

**PRECAUCIONES****Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib*

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

Inhibidores potentes del CYP3A4: La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, a 18 voluntarios sanos, en ayunas, aumentó la exposición ( $C_{máx}$  y AUC) a Ibrutinib 29 y 24 veces, respectivamente. Se deben evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromicina, telitromicina, itraconazol, nefazodona y cobicistat). Si el beneficio es mayor que el riesgo y se tiene que usar un inhibidor potente del CYP3A4 a corto plazo (como antiinfecciosos), se debe interrumpir temporalmente el tratamiento (durante 7 días o menos). Se debe vigilar la aparición de signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Inhibidores moderados del CYP3A4: Las simulaciones realizadas en condiciones de ayuno sugieren que los inhibidores moderados del CYP3A4, diltiazem, eritromicina y voriconazol, pueden aumentar el AUC de Ibrutinib entre 5 y 9 veces. Se deben evitar los inhibidores moderados (p. ej., voriconazol, posaconazol, eritromicina, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, amiodarona, dronedarona). Se debe vigilar estrechamente al paciente por si presentara signos de toxicidad y se deben seguir las normas de modificación de la dosis según sea necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Inhibidores leves del CYP3A4: Se debe evitar el pomelo y las naranjas amargas durante el tratamiento con Ibrutinib, ya que contienen inhibidores moderados del CYP3A4 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

*Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de Ibrutinib*

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

La administración concomitante de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, en 18 sujetos sanos en ayunas, redujo la exposición ( $C_{máx}$  y AUC) a Ibrutinib en 13 veces y más de 10 veces, respectivamente. Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A (por ej., carbamazepina, rifampicina, fenitoína y hierba de San Juan). Las simulaciones sugirieron que efavirenz (inductor moderado de CYP3A) puede disminuir en 3 veces el AUC de Ibrutinib.

**Fertilidad, embarazo y lactancia***Mujeres en edad fértil/Anticoncepción*

Teniendo en cuenta los hallazgos en estudios con animales, Ibrutinib puede tener efectos perjudiciales para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento con Ibrutinib.



Se debe aconsejar a los hombres que eviten engendrar un hijo mientras estén tomando Ibrutinib y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento.

#### *Embarazo*

No debe utilizarse Ibrutinib durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de Ibrutinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción incluyendo malformaciones con exposiciones superiores a 2-20 veces las reportadas en pacientes con neoplasias hematológicas (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se debe informar al paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Se debe realizar una prueba de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib.

#### *Lactancia*

Se desconoce si Ibrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe evaluar el costo-beneficio del tratamiento con Ibrutinib durante la lactancia.

#### *Fertilidad*

No se observaron efectos sobre la fertilidad o capacidad reproductiva en ratas macho o hembra hasta la máxima dosis utilizada, 100 mg/kg/día (Dosis Humana Equivalente [DHE] 16 mg/kg/día) (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No hay datos disponibles en humanos de los efectos de Ibrutinib sobre la fertilidad.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **Poblaciones especiales**

##### *Pacientes pediátricos*

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

De los 1124 pacientes en estudios clínicos de Ibrutinib, el 64% tenía  $\geq 65$  años, mientras que el 23% tenía  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada. La anemia de cualquier grado, la neumonía grado  $\geq 3$ , la trombocitopenia, la hipertensión y la fibrilación auricular ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

#### **Plasmaféresis**

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

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### *Carcinogenicidad/genotoxicidad*

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

Ibrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO), ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratones a dosis de hasta 2000 mg/kg.

##### *Toxicidad para la reproducción*

En ratas gestantes, Ibrutinib en dosis de 80 mg/kg/día se asoció a un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y de las malformaciones viscerales (corazón y grandes vasos), y a variaciones esqueléticas con un margen de exposición de 14 veces el AUC obtenido en pacientes con LCM o LZM y de 20 veces en pacientes con LLC/LLP o MW tratados con una dosis diaria de 560 mg y 420 mg, respectivamente. En una dosis  $\geq 40$  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 con LCM).

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

#### *Fertilidad*

Se administraron dosis diarias orales de Ibrutinib a ratas durante 4 semanas antes y durante el apareamiento en machos y 2 semanas antes y durante el apareamiento en hembras. El tratamiento de ratas hembras continuó después del embarazo hasta el día de gestación (GD) 7 y el tratamiento de ratas machos continuó hasta el final del estudio. 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**

### **Experiencia de estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### **Linfoma de células del manto**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en un estudio clínico (Estudio 1) que incluyó 111 pacientes con LCM previamente tratados que recibieron 560 mg al día con una mediana de duración del tratamiento de 8,3 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (ver **Tablas 13 y 14**).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes grado 3 o 4 ( $\geq 5\%$ ) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel.

Se observaron casos graves y fatales de insuficiencia renal con el tratamiento con Ibrutinib. El 9% de los pacientes presentó aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior normal (xLSN).

En la **Tabla 13** se detallan las reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia  $\geq 10\%$  en los pacientes del estudio de MCL (N = 111) tratados con 560 mg diarios de Ibrutinib en monoterapia.

**Tabla 13: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con MCL (N=111)**

<b>Clasificación por sistemas y órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado <math>\geq 3</math> (%)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	51	5
	Náuseas	31	0
	Constipación	25	0
	Dolor abdominal	24	5
	Vómitos	23	0
	Estomatitis	17	1
	Dispepsia	11	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias superiores	34	0
	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	8*
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusitis	13	1

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Pirexia	18	1
	Astenia	14	3
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Hematomas	30	0
	Erupción cutánea	25	3
	Petequias	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético	37	1
	Espasmos musculares	14	0
	Artralgia	11	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Disnea	27	5*
	Tos	19	0
	Epistaxis	11	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	21	2
	Deshidratación	12	4
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	14	0
	Dolor de cabeza	13	0

\*Incluye un evento con desenlace fatal.

**Tabla 14: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con MCL (n=111)**

	<b>Porcentaje de pacientes (N=111)</b>	
	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado 3 o 4 (%)</b>
Disminución de plaquetas	57	17
Disminución de neutrófilos	47	29
Disminución de hemoglobina	41	9

\* Basado en mediciones de laboratorio y reacciones adversas

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (6%) y neutropenia (13%) emergente del tratamiento

En el estudio, diez pacientes (9%) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que llevó a suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1,8%). Las reacciones adversas que llevaron a reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes.

Los pacientes con LCM que desarrollaron linfocitosis mayor a 400000/ $\mu$ l presentaron hemorragia intracraneal, letargo, inestabilidad de la marcha y cefalea. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en fase de progresión de la enfermedad.

El 40% de los pacientes presentó niveles elevados de ácido úrico, incluyendo 13% con valores >10 mg/dl. Se reportó hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

#### **Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños**

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición en un estudio clínico abierto de grupo único (Estudio 2) y en cuatro estudios clínicos controlados y aleatorizados (Estudios 3, 4, 5 y 6) en pacientes con LLC/LLP (n=1506 total y n=781 pacientes tratados con Ibrutinib). Los pacientes con CrCl  $\leq$ 30 ml/min, aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT)  $\geq$ 2,5 xLSN, o bilirrubina total  $\geq$ 1.5 xLSN (a menos que no sea de origen hepático) fueron excluidos de estos estudios.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq$ 20%) en pacientes con LLC/LLP tratados con Ibrutinib fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, hematomas, náuseas, fatiga, pirexia, hemorragia y tos.

El 4 al 10% de los pacientes con LLC/LLP tratados con Ibrutinib suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas, que incluyeron neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, erupción cutánea y neutropenia. Aproximadamente el 7% de los pacientes presentó reacciones adversas que llevaron a una reducción de la dosis.

#### **Estudio 2**

En las **Tablas 15 y 16** se detallan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio que ocurrieron a una frecuencia  $\geq 10\%$  con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el estudio de pacientes (n=51) con LLC/LLP tratados con 420 mg diarios de Ibrutinib en monoterapia.

**Tabla 15: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con LCC/LLP (N=51) en el Estudio 2**

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	59	4
	Constipación	22	2
	Náuseas	20	2
	Estomatitis	20	0
	Vómitos	18	2
	Dolor abdominal	14	0
	Dispepsia	12	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias superiores	47	2
	Sinusitis	22	6
	Infecciones de la piel	16	6
	Neumonía	12	10
	Infección de las vías urinarias	12	2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga	33	6
	Pirexia	24	2
	Edema periférico	22	0
	Astenia	14	6
	Escalofríos	12	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Hematomas	51	2
	Erupción cutánea	25	0
	Petequias	16	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	22	0
	Dolor orofaríngeo	14	0
	Disnea	12	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético	25	6
	Artralgia	24	0
	Espasmos musculares	18	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	20	0
	Cefalea	18	2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	16	2
<b>Neoplasias benignas, malignas, no especificadas</b>	Segunda neoplasia	10	2*
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	16	8

\*Un desenlace fatal por sarcoma histiocítico

**Tabla 16: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LCC/LLP (N=51) en el Estudio 2**

	Porcentaje de pacientes (N=51)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	69	12
Disminución de neutrófilos	53	26
Disminución de hemoglobina	43	0

\* Basado en mediciones de laboratorio según criterio de IWCLL y reacciones adversas. Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (8%) y neutropenia (12%) emergente del tratamiento

**Estudio 3**

Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio descritas en las **Tablas 17 y 18** reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 8,6 meses y a ofatumumab con una mediana de 5,3 meses en el Estudio 3 en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

**Tabla 17: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3**

Clasificación por sistemas y órganos	Ibrutinib (N= 195)		Ofatumumab (N= 191)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	48	4	18	2
Náuseas	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Constipación	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Pirexia	24	2	15	2**
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores	16	1	11	2**
Neumonía*	15	12**	13	10**
Sinusitis*	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	24	3	13	0
Petequia	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Contusión	11	0	3	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	10	0	3	0

Los sujetos con eventos múltiples para un término de reacción adversa (RAM) se cuentan una vez para cada término de RAM.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

\* Incluye múltiples términos RAM

\*\* Incluye 3 eventos de neumonía con desenlace fatal en cada grupo y 1 evento de pirexia e infección del tracto respiratorio superior con un desenlace fatal en el grupo de ofatumumab.

**Tabla 18: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LCC/LLP en el Estudio 3**

	Ibrutinib (N= 195)		Ofatumumab (N= 191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	51	23	57	26
Disminución de neutrófilos	52	5	45	10
Disminución de hemoglobina	36	0	21	0

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (2% en el grupo de Ibrutinib y 3% en el grupo de Ofatumumab) y neutropenia (8% en el grupo de Ibrutinib y 8% en el grupo de Ofatumumab) emergente del tratamiento.

#### Estudio 4

Las reacciones adversas descritas en la **Tabla 19** reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 17,4 meses y a ofatumumab con una mediana de 7,1 meses en el Estudio 4.

**Tabla 19: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 4**

Clasificación por sistemas y órganos	Ibrutinib (N= 135)		Clorambucilo (N= 132)	
	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	42	4	17	0
Estomatitis*	14	1	4	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Ojo seco	17	0	5	0
Incremento del lagrimeo	13	0	6	0
Visión borrosa	13	0	8	0
Disminución de la agudeza visual	11	0	2	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	21	4	12	2
Hematomas*	19	0	7	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de la piel*	15	2	3	1
Neumonía*	14	8	7	4
Infección de las vías urinarias	10	1	8	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	22	0	15	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico	19	1	9	0
Pirexia	17	0	14	2
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión*	14	4	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	12	1	10	2

Los sujetos con eventos múltiples para un término de reacción adversa (RAM) se cuentan una vez para cada término de RAM.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

\* Incluye múltiples términos RAM

#### Estudio 5

Las reacciones adversas descritas en la **Tabla 20** reflejan la exposición de Ibrutinib + BR con una mediana de duración de 14,7 meses y a placebo + BR con una mediana de duración de 12,8 meses en el Estudio 5 en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

**Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 5**

Clasificación por sistemas y órganos	Ibrutinib + BR (N= 287)		Placebo + BR (N= 287)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia*	66	61	60	56**
Trombocitopenia*	34	16	26	16
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	32	4	25	1
Hematomas*	20	<1	8	<1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	36	2	23	1
Dolor abdominal	12	1	8	<1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Pirexia	25	4	22	2
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hemorragia*	19	2**	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Bronquitis	13	2	10	3
Infección de la piel*	10	3	6	2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hiperuricemia	10	2	6	0

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

\* Incluye múltiples términos RAM

<1 utilizado para frecuencias > 0 y < 0,5%

† Incluye 2 eventos de hemorragia con desenlace fatal en el grupo de Ibrutinib y 1 evento de neutropenia con desenlace fatal en el grupo de placebo + BR.

Se observó fibrilación auricular de cualquier grado en 7% de los pacientes tratados con Ibrutinib + BR y 2% de los tratados con placebo + BR. La frecuencia de fibrilación auricular grado 3 y 4 fue del 3% en pacientes tratados con Ibrutinib + BR y 1% en los tratados con placebo + BR.

### Estudio 6

Las reacciones adversas descritas en la **Tabla 21** reflejan la exposición de Ibrutinib + obinutuzumab con una mediana de duración de 29,3 meses y a clorambucilo + obinutuzumab con una mediana de duración de 5,1 meses en el Estudio 6 en pacientes con LLC/LLP previamente tratados.

**Tabla 21: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes en el grupo tratado con Ibrutinib en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 6**

Clasificación por sistemas y órganos <sup>§</sup>	Ibrutinib + obinutuzumab (N= 113)		Clorambucilo + obinutuzumab (N= 115)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia*	48	39	64	48
Trombocitopenia*	36	19	28	11
Anemia	17	4	25	8
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea*	36	3	11	0

Hematomas*	32	3	3	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	34	3	10	0
Constipación	16	0	12	1
Náuseas	12	0	30	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	33	1	23	3
Artralgia	22	1	10	0
Espasmos musculares	13	0	6	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	27	1	12	0
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				
Reacción relacionada con la perfusión	25	2	58	8
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hemorragia*	25	1	9	0
Hipertensión*	17	4	4	3
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía*	16	9	9	4**
Infección de las vías respiratorias superiores	14	1	6	0
Infección de la piel*	13	1	3	0
Infección de las vías urinarias	12	3	7	1
Nasofaringitis	12	0	3	0
Conjuntivitis	11	0	2	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hiperuricemia	13	1	0	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Fibrilación auricular	12	5	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Pirexia	19	2	26	1
Fatiga	18	0	17	2
Edema periférico	12	0	7	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	12	0	4	0

§ Los datos no son base adecuada para la comparación de las tasas de RAM entre los grupos de tratamiento.

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de Ibrutinib

\* Incluye múltiples términos ADR

\*\* Incluye un evento con un desenlace fatal.

### **Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de la Zona Marginal**

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en 3 estudios clínicos abiertos de un único grupo (Estudios 7, 9 y grupo de monoterapia del Estudio 8) y uno controlado aleatorizado (Estudio 9) en pacientes con MW o LZM, incluyendo un total de pacientes de 307, 232 tratados con Ibrutinib.

Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 7, 8 y 9 ( $\geq 20\%$ ) fueron trombocitopenia, diarrea, hematomas, neutropenia, dolor musculoesquelético, hemorragia, anemia, erupción cutánea, fatiga y náuseas.

El 7% de los pacientes que recibieron Ibrutinib en los Estudios 7, 8 y 9 suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a discontinuación del tratamiento fueron fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, diarrea y erupción



cutánea. En el 13 % de los pacientes se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a reducción de la dosis.

### **Estudio 7 y grupo de monoterapia del Estudio 8**

Las reacciones adversas y anomalías de laboratorio descritas en las **Tablas 22** y **23** reflejan la exposición a Ibrutinib con una mediana de duración de 11,7 meses en el Estudio 7 y 33 meses en grupo de monoterapia del Estudio 8.

**Tabla 22: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de los pacientes con MW en el Estudio 7 y grupo de monoterapia del Estudio 8 (N= 94)**

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado $\geq 3$ (%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	38	2
	Náuseas	21	0
	Estomatitis*	15	0
	Constipación	12	1
	Enfermedad del reflujo gastroesofágico	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas*	28	1
	Erupción cutánea*	21	1
Trastornos vasculares	Hemorragia*	28	0
	Hipertensión*	14	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	18	2
	Pirexia	12	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*	21	0
	Espasmos musculares	19	0
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	19	0
	Infecciones de la piel*	18	3
	Sinusitis*	16	0
	Neumonía*	13	5
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14	0
	Mareos	13	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	13	0

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente

\* Incluye múltiples términos RAM

**Tabla 23: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con MW en el Estudio 7 y grupo de monoterapia del Estudio 8 (N= 94)**

	Porcentaje de pacientes (N= 94)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	38	11
Disminución de neutrófilos	43	16
Disminución de hemoglobina	21	6

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (4%) y neutropenia (7%) emergente del tratamiento.

### **Estudio 8**

Las reacciones adversas descritas en la **Tablas 24** reflejan la exposición a Ibrutinib + rituximab con una mediana de duración de 25,8 meses y a placebo + rituximab con una mediana de duración de 15,5 meses en pacientes con MW sin tratamiento previo o previamente tratados en el Estudio 8.

**Tabla 24: Reacciones adversas reportadas en  $\geq 10\%$  y al menos 2% mayor en el grupo de Ibrutinib de los pacientes con MW en el Estudio 8**

Clasificación por sistemas y órganos <sup>§</sup>	Ibrutinib + rituximab (N= 75)		Placebo + Rituximab (N= 75)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Hematomas*	37	1	5	0
Erupción cutánea*	24	1	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético*	35	4	21	3
Artralgia	24	3	11	1
Espasmos musculares	17	0	12	1
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hemorragia*	32	3	17	4**
Hipertensión*	20	13	5	4
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	28	0	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dispepsia	16	0	1	0
Constipación	13	1	11	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía*	19	13	5	3
Infección de la piel*	17	3	3	0
Infección de las vías urinarias	13	0	0	0
Bronquitis	12	3	7	0
Influenza	12	0	7	1
Infección de las vías respiratorias superiores	11	0	7	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico	17	0	12	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	11	0
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Neutropenia*	16	12	11	4
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Fibrilación auricular	15	12	3	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos	11	0	7	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio	11	0	4	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipokalemia	11	0	1	1

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.

\* Incluye múltiples términos ADR

\*\* Incluye un evento con desenlace fatal.

Se observaron reacciones relacionadas con la perfusión grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes tratados con Ibrutinib + rituximab.

### Estudio 9

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio descritas en las **Tablas 25** y **26** reflejan la exposición a Ibrutinib con una mediana de duración de 11,6 meses en el Estudio 9.

#### **Tabla 25: Reacciones adversas no hematológicas en ≥10% en pacientes con LZM**

**en el Estudio 9 (N= 63)**

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	43	5
	Náuseas	25	0
	Dispepsia	19	0
	Estomatitis*	17	2
	Dolor abdominal	16	2
	Constipación	14	0
	Dolor abdominal superior	13	0
	Vómitos	11	2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga	44	6
	Edema periférico	24	2
	Pirexia	17	2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Hematomas*	41	0
	Erupción cutánea*	29	5
	Prurito	14	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético*	40	3
	Artralgia	24	2
	Espasmos musculares	19	3
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección de las vías respiratorias superiores	21	0
	Sinusitis*	19	0
	Bronquitis	11	0
	Neumonía*	11	10
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	16	2
	Hiperuricemia	16	0
	Hipoalbuminemia	14	0
	Hipocalcemia	13	0
<b>Trastornos vasculares</b>	Hemorragia*	30	2**
	Hipertensión*	14	5
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	22	2
	Disnea	21	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	19	0
	Cefalea	13	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Ansiedad	16	2

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.

\* Incluye múltiples términos ADR

\*\* Incluye un evento con desenlace fatal.

**Tabla 26: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con LZM en el Estudio 9 (N=63)**

	Porcentaje de pacientes (N = 63)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	49	6
Disminución de hemoglobina	43	13
Disminución de neutrófilos	22	13

Se observó en pacientes trombocitopenia grado 4 (3%) y neutropenia (6%) emergente del tratamiento.

### **Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica**

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en un estudio clínico abierto (Estudio 10) que incluyó 42 pacientes con EICH crónica después del fracaso del tratamiento de primera línea con corticosteroides y requirieron tratamiento adicional.

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

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

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio descritas en las **Tablas 27** y **28** reflejan la exposición a Ibrutinib con una mediana de duración de 4,4 meses en el Estudio 10.

**Tabla 27: Reacciones adversas no hematológicas en  $\geq 10\%$  de pacientes con IECH crónica (N= 42)**

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

La clasificación por sistemas y órganos y los términos de RAM individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente.

\* Incluye múltiples términos ADR

\*\* Incluye dos eventos con desenlace fatal.

**Tabla 28: Anomalías de laboratorio hematológicas emergentes del tratamiento en pacientes con EICH crónica (N= 42)**

	Porcentaje de pacientes (N= 42)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de plaquetas	33	0
Disminución de neutrófilos	10	10
Disminución de hemoglobina	24	2

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

## **Otras reacciones adversas importantes**

### ***Arritmia cardíaca***

En estudios controlados aleatorizados (N=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con Ibrutinib y 5,6 meses para 800 del grupo control), la incidencia de taquiarritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, flutter ventricular y taquicardia ventricular) de cualquier grado fue 1,0% frente a 0,5% y para grado  $\geq 3$  0,2% frente a 0% en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control. Además, la incidencia de fibrilación auricular y flutter auricular de cualquier grado fue 9% frente a 1,4% y para grado  $\geq 3$  4,1% frente a 0,4% en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con pacientes del grupo control.

### ***Diarrea***

En estudios controlados aleatorizados (N=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con Ibrutinib y 5,6 meses para 800 en el grupo control), ocurrió diarrea de cualquier grado en 39% de los pacientes tratados con Ibrutinib en comparación al 18% de los del grupo control. Diarrea grado 3 ocurrió en el 3% frente a 1% de los pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de diarrea de cualquier grado fue 21 días (intervalo: 0 a 708) frente a 46 días (intervalo: 0 a 492) y de diarrea grado 3 fue 117 días (intervalo: 3 a 414) frente a 194 días (intervalo: 11 a 325) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron diarrea, 85% frente a 89% tuvo una resolución completa, y 15% frente a 11% no reportó resolución al momento del análisis en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. La mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con Ibrutinib fue 7 días (intervalo: 1 a 655) versus 4 días (intervalo: 1 a 367) y de diarrea grado 3 fue 7 días (intervalo: 1 a 78) versus 19 días (intervalo: 1 a 56) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. Menos del 1% de los pacientes suspendieron el tratamiento con Ibrutinib debido a diarrea en comparación con 0% en el grupo control.

### ***Trastorno visual***

En estudios controlados aleatorizados (N=1605; mediana de duración del tratamiento de 14,8 meses para 805 pacientes tratados con Ibrutinib y 5,6 meses para 800 en el grupo control), ocurrieron visión borrosa y disminución de la agudeza visual de cualquier grado en 11% de los pacientes tratados con Ibrutinib (10% grado 1, 2% grado 2, sin grado  $\geq 3$ ) en comparación con 6% en el grupo control (6% grado 1 y <1% grado 2 y 3). La mediana del tiempo hasta la primera aparición fue 91 días (intervalo: 0 a 617) frente a 100 días (intervalo: 2 a 477) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. De los pacientes que reportaron trastornos visuales, 60% frente a 71% tuvieron resolución completa y 40% frente a 29% no reportaron resolución al momento del análisis en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente. La mediana del tiempo desde la aparición hasta la resolución fue 37 días (intervalo: 1 a 457) frente a 26 días (intervalo: 1 a 721) en pacientes tratados con Ibrutinib en comparación con el grupo control, respectivamente.

## **Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Ibrutinib posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática incluyendo eventos agudos y/o fatales, cirrosis hepática.
- Trastornos respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral
- Trastornos del sistema inmune: shock anafiláctico, angioedema, urticaria.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), onicoclasia, paniculitis.
- Infecciones: reactivación de hepatitis B
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se dispone de datos limitados sobre los efectos de la sobredosis con Ibrutinib. Una persona sana que recibió una dosis de 1680 mg experimentó elevación reversible de las enzimas hepáticas grado 4 (AST y ALT). Los pacientes que ingieran una dosis superior a la recomendada deben ser vigilados estrechamente y recibir tratamiento de soporte adecuado.

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

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

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

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

### **PRESENTACIÓN**

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

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 58.095**

**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.