

IBRUTINIB 140 mg Varifarma IBRUTINIB 140 mg CÁPSULAS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de gelatina dura contiene:

mg

La coadministración de dosis múltiples de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A) aumentó la AUC_{0-1} de ibrutinib en 29 veces y el AUC en 24 veces. La coadministración de ivermectina con ibrutinib aumentó la AUC_{0-1} de ibrutinib en 5,7 veces el AUC en estadio estacionario y 5,7 veces el AUC. Simulaciones en condiciones de alineamiento sugieren que posaconazol (inhibidor potente del CYP3A) puede aumentar de 3 veces a 10 veces el AUC de ibrutinib.

Efecto de inducidores del CYP3A sobre ibrutinib
La coadministración de rifampicina (inductor potente del CYP3A) disminuyó más de 13 veces la C_{max} de ibrutinib y más de 10 veces el AUC. Simulaciones en condiciones de alineamiento sugieren que etavirenz (inductor moderado del CYP3A) puede disminuir 3 veces el AUC de ibrutinib.

Efectos In Vitro
Estudios *In vitro* sugieren que ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La coadministración oral de ivermectina o P-gp o BCRP con un índice terapéutico elevado (≥ 100) aumentó la AUC_{0-1} de ibrutinib.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
Carcinogénesis, mutagenesis, deterioro de la fertilidad
Ibrutinib no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones rasH2 a dosis orales de hasta 2000 mg/kg/día resultando en exposiciones aproximadamente 23 (machos) a 37 (hembras) veces mayor que la exposición en humanos a dosis de 560 mg/días (ver "Advertencias y precauciones - Segundas neoplasias malignas primarias").

Ibrutinib sobre susstratos de transportadores
Estudios *In vitro* sugieren que ibrutinib puede inhibir el transporte de BCRP y P-gp a dosis clínicas. La coadministración oral de ivermectina o P-gp o BCRP con un índice terapéutico elevado (≥ 100) aumentó la AUC_{0-1} de ibrutinib.

TOXICOLOGÍA CLÍNICA
Linfoma de células del manto
ESTADO INDICADO para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM), que es una neoplasia rara de los tejidos blandos.

ESTA indicación se basa en la tasa de respuesta global. La aprobación continua de esta indicación puede estar sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio (ver Estudios Clínicos).

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños
ESTADO INDICADO para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica LLC/linfoma de linfocitos pequeños (LLP) (ver Estudios Clínicos).

Macroglobulinemia de Waldenström
ESTADO INDICADO para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) (ver Estudios Clínicos).

Linfoma de zumbido
ESTADO INDICADO para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) que requieren terapia sistemática y que hayan recibido al menos una terapia previa basada en anticD20.

ESTA indicación se basa en la tasa de respuesta global (ver Estudios Clínicos). La aprobación continua para esta indicación puede estar sujeta a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.

Enfermedad de Injerto contra huesped crónica
ESTADO INDICADO para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de injerto contra huesped crónica (EICHc) después del fracaso de una o más líneas de terapia sistemática (ver Estudios Clínicos).

DESCRIPCIÓN
Ibrutinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (TKB), que sus siglas en inglés, es un sólido de color blanco a blanquecino con la fórmula empírica $C_{18}H_{24}N_2O_2$ y un peso molecular de 440,36. Ibrutinib es totalmente soluble en dimielisulfato, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

El nombre químico de ibrutinib es 1-[3-(4-amino-3-(4-fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-yl)-1-phenyl]etano.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Grupo farmacocáptico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa. Código ATC: L01XE27.

Mecanismo de acción
Ibrutinib es un inhibidor de la molécula pequeña de TKB. Ibrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la TKB, que conduce a la inhibición de la actividad enzimática de TKB. TKB es una molécula de señalización del receptor para antígenos de células B (BCR) y las vías de recepción de citotransductores. La función de TKB en la señalización a través de los receptores de citotransductores es la activación de la señalización de la transmisión de señal de tráfico de células B, quinosis y adhesión. Los estímulos preiniciados que impulsan a ibrutinib incluye la prolifacción y la supervivencia *in vivo* de células B malignas, así como la migración extracelular en el momento de la selección.

Un tratamiento con ibrutinib, que habían recibido al menos 4 años de tratamiento, aumentó la respuesta a toxicidad inaceptable. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con el Grupo de Trabajo Interacional (IWG, por sus siglas en inglés) revisado para los criterios de linfoma no Hodgkin (LNH). El criterio de valoración principal de este estudio fue la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DDR) en el momento de la selección.

Un Comité de Revisión Independiente (IRC, por sus siglas en inglés) realizó una lectura y el informe de revisión independiente de las imágenes. La revisión del IRC demostró un TRG del 50%.

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

Electrofisiología clínica
Un análisis de los datos de 3 estudios clínicos 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg), ibrutinib no prolongó el intervalo QT o ningún grado clínicamente relevante.

Agregación plaquetaria in vitro
Ibrutinib mostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores IC₅₀ a 4,6 μM (2000 ng/ml), 0,9 μM (325 ng/ml) y 3 μM (1321 ng/ml) en muestra de sangre de donantes sanos, donantes tomando warfarina, y donantes con insuficiencia renal grave, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria en ADP, ácido arachidoníco y TRAP-6.

Farmacodinámica
En los pacientes con linfoma de células monocitulares de sangre periférica hasta 24 horas después de la dosis de ibrutinib en las células mononucleares de sangre periférica se observó > 90% de ocupación del sitio activo de TKB en las células monocitulares de sangre periférica hasta 24 horas después de la dosis de 70 mg/kg.

Un análisis de los datos de 3 estudios clínicos 3 veces la dosis máxima recomendada (1680 mg), ibrutinib no prolongó el intervalo QT o ningún grado clínicamente relevante.

Aggregación plaquetaria in vitro
Ibrutinib mostró inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, con valores IC₅₀ a 4,6 μM (2000 ng/ml), 0,9 μM (325 ng/ml) y 3 μM (1321 ng/ml) en muestra de sangre de donantes sanos, donantes tomando warfarina, y donantes con insuficiencia renal grave, respectivamente. Ibrutinib no mostró una inhibición significativa de la agregación plaquetaria en ADP, ácido arachidoníco y TRAP-6.

Enfermedad de Injerto contra huesped crónica
La expresión de ibrutinib aumentó con dosis de hasta 840 mg (1,5 veces la dosis máxima recomendada aprobada) en pacientes con neoplasias malignas de células B. El AUC medido en estadio estacionario (% de cambio de variancia) observado en pacientes con LCM con 560 mg/día es 88% y con 1680 mg/día es 100%. La tasa de respuesta global es 58,3% (IC del 95%: 43,2%; 72,4%), todas las respuestas parciales. Los pacientes alcanzaron una respuesta completa con 1680 mg/día.

Los resultados del estudio del 5º estudio se muestran en la Tabla 5.

Tabla 1: Tasa de respuesta global (TRG) y duración de la respuesta (DDR) según la evaluación del Investigador en Pacientes con LCM en el Estudio 1

Total (N=111)

TRG (%)

IC del 95% (%)

RC (%)

RP (%)

Mediana de la DDR en meses, IC del 95% (%)

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

NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

CR = razón de riesgo; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de confianza; NE = no evaluable; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial.

IC = intervalo de conf

Uso en pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ibrutinib en pacientes pediátricos. Estudios pediátricos no han sido completados.

Uso en pacientes de edad avanzada
De los 1124 pacientes en estudios clínicos de Ibrutinib, el 64% tenía ≥ 65 años de edad mientras que el 12% tenía > 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada.

Caso de Anemia (todos los grados), de neutrófilos (Grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión arterial y estrés cardíaco
Los individuos con anemia, estrés cardíaco, trombocitopenia, hipertensión arterial o estrés cardíaco en el estudio 4 tuvieron mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con Ibrutinib.

Insuficiencia hepática
Evitar el uso de IBRUTINIB 140 mg Vanifarma en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). La seguridad de Ibrutinib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh).

Se recomienda reducir la dosis de IBRUTINIB 140 mg Vanifarma en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y clase B). Monitorear de cerca a los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh) a 140 mg Vanifarma (ver "Posología y modo de administración" y "Propiedades farmacológicas").

Plasmáferesis
El abordaje de la hiperosensibilidad en pacientes con MW puede incluir plasmáferesis antes y durante el tratamiento con IBRUTINIB 140 mg Vanifarma. No se requieren modificaciones de la dosis de IBRUTINIB 140 mg Vanifarma.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del producto:

• Hemorragias (ver "Advertencias y precauciones").

• Infecciones (ver "Advertencias y precauciones").

• Citopenias (ver "Advertencias y precauciones").

• Arritmias cardiacas (ver "Advertencias y precauciones").

• Hipertensión (ver "Advertencias y precauciones").

• Segundas neoplasias malignas primarias (ver "Advertencias y precauciones").

• Síndrome de lisis tumoral (ver "Advertencias y precauciones").

Experiencia de estudio clínico

Datos que los ensayos clínicos llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos de los ensayos clínicos Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a Ibrutinib en 6 ensayos como monoterapia de 420 mg por vía oral una vez al día en 475 pacientes y a 560 mg por vía oral una vez al día en 174 pacientes y en 4 ensayos administrados en combinación con otros fármacos en 1275 pacientes. Los datos de los ensayos clínicos de 766 pacientes con neoplasias malignas primarias y de 76 pacientes con neoplasias celulares B que recibieron Ibrutinib, el 87% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 68% estuvo expuesto por más de un año. En el grupo de población de 1.476 pacientes con neoplasias malignas de células B, las reacciones adversas más comunes (≥ 30%) fueron neoplasias, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción cutánea, anemia y trombocitopenia.

Linfoma de células del manto
Los datos descriptivos a continuación reflejan la exposición a Ibrutinib en el estudio clínico 1 que incluyó 111 pacientes con LCM tratados previamente con 560 mg al día, con una mediana de duración de tratamiento de 12 meses.

Las reacciones adversas que se producen con más frecuencia (> 20%) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución de la hemoglobina.

Table 15: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 2

Porcentaje de pacientes (N=51)

Todos los grados (%) Grado 3 ó mayor (%)

Disminución de las plaquetas 55 28

Disminución de los neutrófilos 53 26

Disminución de la hemoglobina 43 0

* Basado en mediciones de laboratorio según criterio GTI-LLC y las reacciones adversas.

La trombocitopenia de grado 4 emergente al tratamiento ocurrió en el 1% en el grupo de Ibrutinib frente al 3% en el grupo de clorambucilo y neutropenia en el 6% y en el 12% de los pacientes.

Estudio 3

Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 16 y 17 reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una mediana de duración de 5,3 meses en el Estudio 3 en pacientes con neoplasias linfomáticas renales mortales y graves como resultado del tratamiento con Ibrutinib. El 9% de los pacientes experimentaron aumento en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa ≥ 10% en el estudio de LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de Ibrutinib como agente único.

Table 12: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LCM (N = 111)

Todos los grados (%) Grado 3 ó mayor (%)

Diarrea 51 5

Náuseas 37 0

Constipación 25 0

Dolor abdominal 24 5

Vómitos 23 0

Estomatitis 17 1

Dispepsia 11 0

Table 13: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LCM (N = 111)

Porcentaje de pacientes (N=111)

Todos los grados (%) Grado 3 ó 4 (%)

Disminución de plaquetas 57 17

Disminución de neutrófilos 47 29

Disminución de hemoglobina 41 9

* Incluye un evento con desenlace fatal.

Basado en las mediciones de laboratorio y reacciones adversas Trombocitopenia de grado 4 y neutropenia en el 6% de los pacientes ocurieron emergentes al tratamiento.

Diez por ciento (9%) dependiendo el tratamiento ocurrió a reacciones adversas en el estudio (N = 111). Las reacciones adversas más comunes que llevó a la suspensión del tratamiento fue hemorragia subdural (1,8%). Las reacciones adversas que provocaron una reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes.

Los pacientes con LCM que desarrollaron linfocitosis total ≥ 40.000/mm³ tuvieron hemorragia intracraniana, disminución de la marcha y dolor de cabeza. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en la fase de progresión de la enfermedad.

El 40% de los pacientes tuvieron elevados de ácido úrico en el estudio, incluyendo 13% de los pacientes superiores a 10 mg/dl. Se informó la reacción adversa de hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

Leucemia linfocítica/linfoma de linfocitos pequeños

Los datos descriptivos a continuación reflejan la exposición de un estudio abierto de grupo único (Estudio 2) y en cinco estudios clínicos controlados y aleatorizados (Estudios 3, 4, 5, 6 y 7) en pacientes con LLC/LLP (N=2.016 total y N=1.133 pacientes expuestos a Ibrutinib). Los pacientes con AST o ALT > 2.5 x LSL o más que 56 U/L (menos que seña de organo de hepatitis) se excluyeron de estos ensayos. En el Estudio 7, se excluyeron los pacientes con AST o ALT > 3 x LSL o bilirrubina total > 3.3 mg/dL. Los pacientes con bilirrubina total > 1.5 x ULM (a menos que seña de organo de hepatitis) se excluyeron de estos ensayos. El Estudio 7 incluyó a 510 pacientes con LLC/LLP no tratados previamente que recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. El Estudio 7 incluyó a 510 pacientes con LLC/LLP tratados previamente que recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. El Estudio 7 incluyó a 586 pacientes aleatorizados con LLC/LP tratados previamente que recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab. El Estudio 4 incluyó 267 pacientes aleatorizados de 65 años o más que seña de organo de hepatitis. Los pacientes con AST o ALT > 2.5 x LSL o más que 56 U/L (menos que seña de organo de hepatitis) se excluyeron de estos ensayos. En el Estudio 4, se excluyeron los pacientes con AST o ALT > 3 x LSL o bilirrubina total > 3.3 mg/dL. Los pacientes con bilirrubina total > 1.5 x ULM (a menos que seña de organo de hepatitis) se excluyeron de estos ensayos. El Estudio 4 incluyó a 574 pacientes aleatorizados con LLC/LP tratados previamente que recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. El Estudio 4 incluyó 228 pacientes aleatorizados con LLC/LP tratados previamente que recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab. El Estudio 4 incluyó a 510 pacientes con LLC/LP tratados previamente que tenían ≤ 70 años y recibieron Ibrutinib en combinación con rituximab o clorambucilo en combinación con obinutuzumab (FCR).

Las reacciones adversas que se describen a continuación en la Tabla 18 reflejan la exposición de Ibrutinib con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a clorambucilo en el grupo de Ibrutinib es de 17,4 meses.

Table 17: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LLP en el Estudio 3

Ibrutinib (n=195) Ofatumumab (n=13)

Todos los grados (%) Grado 3 ó mayor (%)

Disminución de neutrófilos 52 23

Disminución de las plaquetas 52 45

Disminución de la hemoglobina 36 0

Disminución de 0

Basado en las mediciones de laboratorio y reacciones adversas Trombocitopenia de grado 4 y neutropenia en el 6% de los pacientes ocurieron emergentes al tratamiento.

Diez por ciento (9%) dependiendo el tratamiento ocurrió a reacciones adversas en el estudio (N = 111). Las reacciones adversas más comunes que llevó a la suspensión del tratamiento fue hemorragia subdural (1,8%). Las reacciones adversas que provocaron una reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes.

Los pacientes con LCM que desarrollaron linfocitosis total ≥ 40.000/mm³ tuvieron hemorragia intracraniana, disminución de la marcha y dolor de cabeza. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en la fase de progresión de la enfermedad.

El 40% de los pacientes tuvieron elevados de ácido úrico en el estudio, incluyendo 13% de los pacientes superiores a 10 mg/dl. Se informó la reacción adversa de hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

Macroglobulinemia de Waldenström y Linfoma de Zona Marginal

Los datos descriptivos a continuación reflejan la exposición a un estudio abierto de grupo único (Estudio 6) y en cinco estudios clínicos controlados y aleatorizados (Estudios 3, 4, 5, 6 y 7) en pacientes con LLC/LLP (N=2.016 total y N=1.133 pacientes expuestos a Ibrutinib). La mediana de duración del tratamiento para LLC/LLP es de 17,4 meses (rango: 0-28 meses).

Los individuos con neutrófilos más comunes en los Estudios 3, 4 y 5 (a 20%) fueron trombocitopenia, diarrea y neutropenia.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocardio.

Incluirse 3 eventos de hemorragia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de preeclampsia e infarto de miocard