

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

BRUKINSA
Zanubrutinib
Cápsulas 80 mg – Vía oral
Industria Estadounidense

VENTA BAJO RECETA **SIMPLE**

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Brukinsa contiene:

Zanubrutinib 80 mg

Excipientes:

(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a la fórmula autorizada)

Las cápsulas de 80 mg son cápsulas de tamaño 0, blancas o blanquecinas, opacas, con el grabado “ZANU 80” en tinta negra.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton

Clasificación ATC:

L01EL03

INDICACIONES

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (mantle cell lymphoma, MCL) que han recibido, al menos, un tratamiento previo.

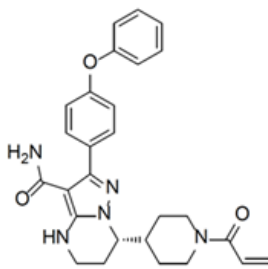
*La continuidad de la aprobación continua de esta indicación **está condicionada** a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.*

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

BRUKINSA (zanubrutinib) es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK). La fórmula empírica de zanubrutinib es $C_{27}H_{29}N_5O_3$ y el nombre químico es (S)-7-(1-acriloilpiperidina-4-il)-2-

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

(4fenoxifenilo)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida. Zanubrutinib es un polvo blanco a blanquecino, con un pH de 7,8 en disolución saturada. La solubilidad acuosa de zanubrutinib es pH dependiente, desde muy ligeramente soluble a prácticamente insoluble. El peso molecular de zanubrutinib es 471,55 Daltons. Zanubrutinib tiene la siguiente estructura:



Cada cápsula de BRUKINSA para administración oral contiene 80 mg de zanubrutinib y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio. La cubierta de la cápsula contiene tinta negra comestible, gelatina y dióxido de titanio.

Mecanismo de acción

Zanubrutinib es una molécula pequeña, inhibidor de BTK. Zanubrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, produciendo inhibición de la actividad de BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor para el antígeno de linfocitos B (B-cell antigen receptor, BCR) y vías receptoras de la citokina. En los linfocitos B, la señalización de BTK provoca la activación de las vías necesarias para la proliferación, tráfico, quimiotaxia y adherencia de los linfocitos B. En estudios no-clínicos, zanubrutinib inhibió la proliferación de linfocitos B malignos y redujo el crecimiento tumoral.

Farmacodinamia

Ocupación de BTK en PBMC y ganglios linfáticos

La mediana de ocupación de BTK en estado estable en las células

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) se mantuvo en 100% durante 24 horas con una dosis diaria total de 320 mg en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. La mediana de ocupación de BTK en estado estable en los ganglios linfáticos fue 94% a 100% después de la administración de la dosis recomendada aprobada.

Electrofisiología Cardíaca

En las dosis recomendadas aprobadas (160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día), no hubo efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. No se ha evaluado el efecto de BRUKINSA sobre el intervalo QTc por encima de la exposición terapéutica.

Farmacocinética

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva (area under the curve, AUC) de concentración plasmática del fármaco y tiempo de zanubrutinib aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 40 mg a 320 mg (0,13 a 1 vez la dosis diaria total recomendada). Se observó acumulación sistémica limitada de zanubrutinib después de administración repetida.

La media geométrica (%CV) del AUC diario de zanubrutinib en estado estable es 2.295 (37%) ng·h/mL después de 160 mg dos veces al día y 2.180 (41%) ng·h/mL después de 320 mg una vez al día. La media geométrica (%CV) de la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en estado estable es 314 (46%) ng/mL después de la administración de 160 mg dos veces al día y 543 (51%) ng/mL después de la administración de 320 mg una vez al día.

Absorción

La mediana del $t_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib es de 2 horas.

Efecto de los Alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC ni en la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib después del consumo de una comida con alto contenido de grasas (aproximadamente 1000 calorías con 50 % de contenido calórico total proveniente de grasas) en sujetos sanos.

Distribución

La media geométrica (%CV) del volumen de distribución aparente en estado estable de zanubrutinib es 881 (95%) L. La unión a las proteínas plasmáticas de

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

zanubrutinib es aproximadamente 94% y la relación sangre-plasma es 0,7 a 0,8.

Eliminación

La media de la vida media ($t_{1/2}$) de zanubrutinib es aproximadamente 2 a 4 horas después de una única administración oral de zanubrutinib de 160 mg o 320 mg. La media geométrica (%CV) del aclaramiento oral aparente (CL/F) de zanubrutinib es 182 (37%) L/h.

Metabolismo

Zanubrutinib es metabolizado principalmente por el citocromo P450(CYP)3A.

Excreción

Después de una dosis única de zanubrutinib radiomarcada de 320 mg a sujetos sanos, aproximadamente 87 % de la dosis se recuperó en heces (38% sin cambios) y 8 % en orina (menos de 1% sin cambios).

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanubrutinib basado en edad (19 a 90 años), sexo, raza (asiática, caucásica y otras), peso corporal (36 a 140 kg) o insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 30 mL/min estimada por Cockcroft-Gault). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa (CLCr < 30 mL/min) y la diálisis sobre la farmacocinética de zanubrutinib.

Insuficiencia Hepática

El AUC total de zanubrutinib aumentó en 11% en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), en 21% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y en 60 % en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) en relación con sujetos con función hepática normal. El AUC no unido de zanubrutinib aumentó en 23 % en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), en 43 % en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y en 194 % en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) en relación con sujetos con función hepática normal.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Estudios clínicos y Enfoques Basados en Modelos

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Inhibidores de CYP3A: la coadministración de dosis múltiples de inhibidores de CYP3A aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zanubrutinib (Tabla 1).

Tabla 1: Aumento observado o previsto en la exposición de zanubrutinib después de la coadministración de inhibidores de CYP3A

Inhibidor de CYP3A coadministrado	Aumento en $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib	Aumento en AUC de zanubrutinib
<i>Observado</i>		
Itraconazol (200 mg una vez al día)	157 %	278 %
<i>Previsto</i>		
Claritromicina (250 mg dos veces al día)	175 %	183 %
Diltiazem (60 mg tres veces al día)	151 %	157 %
Eritromicina (500 mg cuatro veces al día)	284 %	317 %
Fluconazol (200 mg una vez al día)	179 %	177 %
Fluconazol (400 mg una vez al día)	270 %	284 %

Inductores de CYP3A: la coadministración de múltiples dosis de rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en 92% y el AUC en 93 %.

Se prevé que la coadministración de múltiples dosis de efavirenz (inductor moderado de CYP3A) disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en 58 % y el AUC en 60 %.

Sustratos de CYP3A: la coadministración de múltiples dosis de zanubrutinib disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam (sustrato de CYP3A) en 30% y el AUC en 47%.

Sustratos de CYP2C19: la coadministración de múltiples dosis de zanubrutinib

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de omeprazol (sustrato de CYP2C19) en 20% y el AUC en 36%.

Otros sustratos de CYP: no se observaron diferencias clínicamente significativas con la farmacocinética de warfarina (sustrato de CYP2C9) ni se previeron con la farmacocinética de rosiglitazona (sustrato de CYP2C8) cuando se coadministraron con zanubrutinib.

Sistemas de transportador: la coadministración de múltiples dosis de zanubrutinib aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina (sustrato de P-gp) en 34% y el AUC en 11%. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de rosuvastatina (sustrato de BCRP) cuando se coadministró con zanubrutinib.

Agentes reductores de ácido gástrico: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanubrutinib cuando se coadministró con agentes reductores de ácido gástrico (inhibidores de bomba de protones, antagonistas de receptor H₂).

Estudios in vitro

Enzimas de CYP: zanubrutinib es un inductor de CYP2B6.

Sistemas de transportador: es probable que zanubrutinib sea un sustrato de P-gp. Zanubrutinib no es un sustrato ni un inhibidor de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ni OATP1B3.

Estudios Clínicos

Linfoma de células del manto

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio BGB-3111-206 [NCT03206970], un estudio fase 2, abierto, multicéntrico, con un solo grupo de 86 pacientes previamente tratados con MCL que habían recibido, al menos, un tratamiento previo. BRUKINSA se administró por vía oral en una dosis de 160 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mediana de edad de los pacientes fue 60,5 años (rango: 34 a 75) y la mayoría eran hombres (78%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el ingreso al estudio fue 30 meses (rango: 3 a 102) y la mediana del número de

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 4). Los regímenes previos más comunes fueron los basados en CHOP (91%) seguidos los basados en rituximab (74%). La mayoría de los pacientes tenían afectación extraganglionar (71%) y enfermedad refractaria (52%). La variante blastoide de MCL estaba presente en 14% de los pacientes. El puntaje MIPI fue bajo en 58%, intermedio en 29% y de alto riesgo en 13%.

La eficacia de BRUKINSA también se evaluó en el estudio BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], un estudio fase 1/2, abierto, de escalamiento de dosis, global, multicéntrico, con un solo grupo de neoplasias malignas de linfocitos B incluyendo 32 pacientes con MCL previamente tratados con BRUKINSA. Se administró BRUKINSA por vía oral en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. La mediana de edad de los pacientes con MCL previamente tratados fue 70 años (rango: 42 a 86) y 38 % de los pacientes tenían ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (69%) y caucásicos (78%). El puntaje MIPI fue bajo en 28%, intermedio en 41% y de alto riesgo en 31%.

La respuesta tumoral estaba de acuerdo a la Clasificación Lugano 2014 para ambos estudios y el objetivo de eficacia primaria fue la tasa de respuesta global evaluada por un Comité de Revisión Independiente.

Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con MCL por un Comité de Revisión Independiente

	Estudio BGB-3111-206 (N=86)	Estudio BGB-3111-AU-003 (N=32)
ORR (CI 95 %)	84% (74, 91)	84% (67, 95)
CR	59%	22%*
PR	24%	62%
Mediana de DoR en meses (CI 95 %)	19,5 (16,6; NE)	18,5 (12,6; NE)

ORR: tasa de respuesta global (overall response rate), CR: respuesta completa (complete response), PR: respuesta parcial (partial response), DoR: duración de la respuesta (duration of response), CI: intervalo de confianza (confidence interval), NE: no estimable

* No se requirieron scans FDG-PET para evaluación de la respuesta

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de BRUKINSA es 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras con agua. Se debe informar a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas. Si se omite una dosis de BRUKINSA, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y al día siguiente se debe retomar el horario normal.

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para pacientes con insuficiencia hepática severa es 80 mg por vía oral dos veces al día [ver Uso en poblaciones específicas y Farmacología clínica].

Modificaciones de dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 3 [ver Interacciones medicamentosas].

Tabla 3: Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosis recomendada de BRUKINSA
Inhibidor potente de CYP3A	80 mg una vez al día Interrumpir la administración de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver <i>Posología y modo de administración</i>].
Inhibidor moderado de CYP3A	80 mg dos veces al día Modificar la dosis de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver <i>Posología y modo de administración</i>].
Inductor moderado o potente de CYP3A	Evitar el uso concomitante.

Después de la discontinuación de un inhibidor de CYP3A, retomar la dosis previa de BRUKINSA [ver Posología y modo de administración e Interacciones medicamentosas].

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de dosis de BRUKINSA para reacciones adversas Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 4:

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Tabla 4: Modificación recomendada de dosis para reacción adversa

Evento	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosis (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Toxicidades no hematológicas Grado 3 o mayor	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se ha resuelto la toxicidad con recuperación a Grado 1 o menor o a estado basal: retomar con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se ha resuelto la toxicidad con recuperación a Grado 1 o menor o a estado basal: retomar con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día
Neutropenia febril Grado 3		
Trombocitopenia Grado 3 con sangrado significativo		
Neutropenia Grado 4 (que dura más de 10 días consecutivos)	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se ha resuelto la toxicidad con recuperación a Grado 1 o menor o a estado basal: retomar con 80 mg una vez al día
	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA
Trombocitopenia Grado 4 (que dura más de 10 días consecutivos)		

La linfocitosis asintomática no se debe considerar como una reacción adversa, y estos pacientes deben continuar tomando BRUKINSA.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos serios y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se han informado eventos de sangrado Grado 3 o mayor, incluyendo hemorragia intracraneana y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en 2% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. Ocurrieron eventos de sangrado de cualquier grado, incluyendo púrpura y petequias, en 50% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia.

Han ocurrido eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA con medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

Controlar por signos y síntomas de sangrado. Discontinuar BRUKINSA si ocurre hemorragia intracraneana de cualquier grado. Se debe considerar el beneficio- riesgo de suspender BRUKINSA por 3 a 7 días pre y post-cirugía dependiendo del tipo de cirugía y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Han ocurrido infecciones (incluyendo infecciones bacterianas, virales o micóticas) e infecciones oportunistas serias y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA en monoterapia. Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en 23% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. La infección Grado 3 o mayor más común fue neumonía. Han ocurrido infecciones debido a reactivación del virus de hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

Considerar profilaxis para virus de herpes simple, neumonía por pneumocystis jiroveci y otras infecciones de acuerdo al cuidado estándar en pacientes que tienen un aumento del riesgo de infecciones. Controlar y evaluar a los pacientes para detectar fiebre y otros signos y síntomas de infección y tratarlos de manera adecuada.

Citopenias

Se han informado citopenias Grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (27%), trombocitopenia (10%) y anemia (8%) basado en los análisis de laboratorio, en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia.

Controlar los recuentos de sangre completa durante el tratamiento y tratar

usando factor de crecimiento o transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Han ocurrido segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinoma no cutáneo, en 9% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de la piel), informado en el 6 % de los pacientes. Advertir a los pacientes que deben usar protección solar.

Arritmias cardíacas

Han ocurrido fibrilación auricular y aleteo auricular en 2% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden tener un aumento del riesgo. Se informaron eventos Grado 3 o mayor en 0,6 % de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. Controlar signos y síntomas de fibrilación y aleteo auricular y tratar según corresponda.

Toxicidad embrionofetal

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embrionofetal, incluyendo malformaciones en exposiciones que eran 5 veces superiores a aquellas informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Advertir a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, por al menos, una semana después de la última dosis. Advertir a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, por al menos, una semana después de la última dosis. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se debe informar a la paciente el potencial daño al feto [ver Uso en poblaciones específicas].

Embarazo

Resumen del riesgo

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para evaluar un riesgo **asociado al**

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

medicamento de malformaciones congénitas mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos **para la madre o el feto**. En estudios de reproducción animal, la administración oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca fetal en aproximadamente, 5 veces la exposición humana (ver Datos). Se debe aconsejar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal tanto en ratas como en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día. Se observaron malformaciones en el corazón (corazones bicamerales y tricamerales) en todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 70 y 150 mg/kg/día produjo pérdida post-implantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es aproximadamente 32 veces la exposición (AUC) en pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre- y post-natal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde la implantación hasta el destete. Las crías de los grupos de dosis intermedia y alta habían disminuido los pesos corporales pre-destete, y todos los grupos de dosis tuvieron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, protrusión ocular). La dosis de 30 mg/kg/día es aproximadamente 5 veces el AUC en pacientes que

reciben la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni los efectos para la producción de leche. Debido al potencial para reacciones adversas serias de BRUKINSA en el lactante, se debe aconsejar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante al menos, dos semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.

Anticoncepción

Mujeres

BRUKINSA puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver Uso en poblaciones específicas]. Se debe aconsejar a las pacientes de sexo femenino en edad fértil que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 641 pacientes en estudios clínicos con BRUKINSA, 49% eran ≥ 65 años de edad, mientras que 16 % eran ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias

generales en seguridad ni efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min, estimada por Cockcroft-Gault). Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min) o en diálisis [ver Farmacología clínica].

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver Posología y modo de administración]. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática severa. No se recomienda modificación de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática [ver Farmacología clínica].

Carcinogenesis, mutagenesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con zanubrutinib.

Zanubrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO) y no fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas.

Se realizó un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra en dosis orales de zanubrutinib de 30 a 300 mg/kg/día. A las ratas macho se les administró la dosis 4 semanas antes del apareamiento hasta el apareamiento y a las ratas hembra se les administró la dosis 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni en hembras, pero con la dosis más alta analizada se observaron anomalías morfológicas en el esperma y un aumento en las pérdidas post-implantación. La dosis alta de 300 mg/kg/día es aproximadamente, 10 veces la dosis humana recomendada, basado en el área de superficie corporal.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES de este prospecto:

- Hemorragia
- Infecciones
- Citopenias
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Arritmias cardíacas

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como agente único en dosis de 160 mg dos veces al día en 524 pacientes en los estudios clínicos BGB-3111-AU-003, BGB-3111-206, BGB-3111-205, BGB-3111-210 y BGB-3111-1002 y a BRUKINSA en dosis de 320 mg una vez al día en 105 pacientes en los estudios BGB-3111-AU-003 y BGB-3111-1002. Entre los 629 pacientes que recibían BRUKINSA, 79% se expusieron por 6 meses o más y 61% se expusieron por más de un año.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes en >10% de los pacientes que recibían BRUKINSA fueron disminución del recuento de neutrófilos (53%), disminución del recuento de plaquetas (39%), infección del tracto respiratorio superior (38%), disminución del recuento de leucocitos (30%), disminución de hemoglobina (29%), rash (25%), hematomas (23%), diarrea (20%), tos (20%), dolor musculoesquelético (19%), neumonía (18%), infección del tracto urinario (13%), hematuria (12%), fatiga (11%), constipación (11%) y hemorragia (10%).

Linfoma de células del manto (MCL)

Se evaluó la seguridad de BRUKINSA en 118 pacientes con MCL que recibieron al menos un tratamiento previo en dos estudios clínicos de grupo único, BGB-3111-206 [NCT03206970] y BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

[ver Estudios Clínicos]. La mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003 fue 62 años (rango: 34 a 86), 75% eran hombres, 75% eran asiáticos, 21 % eran blancos y 94 % tenían un status funcional ECOG de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 4). El estudio BGB-3111-206, requirió un recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ independiente del apoyo con factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 2,5 \times$ el límite superior normal (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En el estudio BGB-3111-AU-003, requirió un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ independiente del apoyo con factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ el límite superior normal, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. Ambos estudios requirieron un CLcr ≥ 30 mL/min. Ambos estudios excluyeron pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas previo, exposición a un inhibidor de BTK, infección conocida por VIH y evidencia serológica de infección por hepatitis B o hepatitis C activa y pacientes que requirieron inhibidores potentes de CYP3A o inductores potentes de CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. Entre los pacientes que recibían BRUKINSA, 79% estuvieron expuestos por 6 meses o más y 68% estuvieron expuestos por más de un año.

Ocurrieron eventos fatales dentro de los 30 días desde la última dosis de BRUKINSA en 8 (7%) de 118 pacientes con MCL. Los casos fatales incluyeron neumonía en 2 pacientes y hemorragia cerebral en un paciente.

Se han informado reacciones adversas serias en 36 pacientes (31%). Las reacciones adversas serias más frecuentes ocurridas fueron neumonía (11 %) y hemorragia (5 %).

De los 118 pacientes con MCL tratados con BRUKINSA, 8 (7%) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los estudios. La reacción adversa más frecuente que llevó a discontinuación del tratamiento fue neumonía (3,4%). Un (0,8%) paciente presentó una reacción adversa que llevó a una reducción de la dosis (hepatitis B).

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas en BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Sistema Corporal	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=118)	
		Todos los grados %	Grado 3 o mayor %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia y Disminución del recuento de neutrófilos	38	15
	Trombocitopenia y Disminución del recuento de plaquetas	27	5
	Leucopenia y Disminución del recuento de leucocitos	25	5
	Anemia y Disminución de la hemoglobina	14	8
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ¶	39	0
	Neumonía §	15	10 [^]
	Infección del tracto urinario	11	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ¶	36	0
	Hematomas *	14	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	23	0,8
	Constipación	13	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	12	3,4
	Hemorragia †	11	3,4 [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ‡	14	3,4

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipopotasemia	14	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	12	0

^ Incluye reacción adversa fatal

* Hematomas incluye todos los términos relacionados que comprenden moretones, hematomas, contusión, equimosis

† Hemorragia incluye todos los términos relacionados que comprenden hemorragia, hematoma

‡ Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, mialgia, dolor de espalda, artralgia, artritis

§ Neumonía incluye neumonía, neumonía por hongos, neumonía por *Cryptococcus*, neumonía por *Streptococcus*, neumonía atípica, infección pulmonar, infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior

|| Rash incluye todos los términos relacionados que comprenden rash

¶ Infección del tracto respiratorio superior incluye infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que ocurrieron en <10% de los pacientes con linfoma de células del manto incluyen hemorragia mayor (definido como hemorragia Grado ≥ 3 o hemorragia del sistema nervioso central (SNC) de cualquier grado) (5%), hiperuricemia (6%) y cefalea (4,2%).

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio seleccionadas* (>20%) en pacientes con MCL en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003

Parámetro de laboratorio	Porcentaje de pacientes (N=118)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	45	20
Disminución de plaquetas	40	7
Disminución de la hemoglobina	27	6
Linfocitosis †	41	16
Anormalidades químicas		
Aumento del ácido úrico en sangre	29	2,6
Aumento de ALT	28	0,9
Aumento de bilirrubina	24	0,9

* Basado en mediciones de laboratorio.

† La linfocitosis asintomática es un efecto conocido de la inhibición de BTK.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Efecto de otros fármacos sobre BRUKINSA

Tabla 7: Interacciones medicamentosas que afectan a zanubrutinib

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

Inhibidores de CYP3A moderados y potentes	
<i>Impacto clínico</i>	• La coadministración con un inhibidor de CYP3A moderado o potente aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades de BRUKINSA.
<i>Prevención o manejo</i>	• Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A moderados o potentes [ver <i>Posología y modo de administración</i>].
Inductores de CYP3A moderados y potentes	
<i>Impacto clínico</i>	• La coadministración con un inductor de CYP3A moderado o potente disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.
<i>Prevención o manejo</i>	• Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores de CYP3A moderados o potentes [ver <i>Posología y modo de administración</i>].

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a Laboratorio Tecnofarma al teléfono 225949201 ó a la dirección electrónica “www.tecnofarma.cl”.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comuníquese con: Laboratorio Tecnofarma al teléfono 225949201 ó a la dirección electrónica “www.tecnofarma.cl”.

CONSERVACIÓN:

Conserve las cápsulas de BRUKINSA a temperatura ambiente inferior a 30°C. BRUKINSA viene en un frasco con seguridad para niños. No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo X cápsulas.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se debe recomendar a los pacientes que lean el Folleto de Información al Paciente”.

Hemorragia

Informar a los pacientes que deben notificar los signos o síntomas de sangrado severo. Informar también que puede ser necesario interrumpir BRUKINSA antes de cirugías o procedimientos mayores [ver Advertencias y precauciones].

Infecciones

Informar a los pacientes que deben notificar los signos o síntomas sugerentes de infección [ver Advertencias y precauciones].

Citopenias

Informar a los pacientes que deberán realizarse análisis de sangre periódicos para controlar los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con BRUKINSA [ver Advertencias y precauciones].

Segundas neoplasias malignas primarias

Informar a los pacientes que se han notificado otras neoplasias malignas en pacientes que han sido tratados con BRUKINSA, incluido cáncer de piel. Se debe indicar a los pacientes que usen protección solar [ver Advertencias y precauciones].

Arritmias cardíacas

Aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo de palpitaciones, sensación de mareo, vértigo, desmayo, falta de aliento y molestias en el pecho [ver Advertencias y precauciones].

Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres el potencial daño para el feto y que deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y por al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA [ver Advertencias y precauciones].

Informar a los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BRUKINSA y por al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA [ver Uso en poblaciones específicas].

Lactancia

Informar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con BRUKINSA y por al menos, 2 semanas después de la última dosis [ver Uso en poblaciones específicas].

Instrucciones de administración

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Informar a los pacientes que las cápsulas de BRUKINSA se deben tragar enteras con un vaso de agua y no se deben abrir, romper ni masticar [ver Posología y modo de administración].

Dosis omitida

Informar a los pacientes que si omiten una dosis de BRUKINSA, la pueden tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y regresar al horario normal al día siguiente [ver Posología y modo de administración].

Interacciones medicamentosas

Informar a los pacientes que deben notificar a sus médicos todos los medicamentos concomitantes, incluyendo medicamentos de venta libre, vitaminas y productos herbarios [ver Interacciones medicamentosas].

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:

Catalent CTS, 10245 Hickman Mills Dr., Kansas City, MO
64137, USA

REF.: RF1508303/20 REG. I.S.P. N° F-26255/21
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO EN:

AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL
61109, USA

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO EN:

-AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Rockford, IL
61109, USA

- ADIUM PHARMA Ruta 8, Km 17500 Zonamérica, Montevideo, Uruguay

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: