



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-06504873-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-06504873-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BeiGene Switzerland GmbH, representada en el país por la firma Monte Verde S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial BRUKINSA, ingrediente farmacéutico activo (IFA) ZANUBRUTINIB, 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, a los fines de su importación a la República Argentina

Que el artículo 1º de la Ley Nº 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley N° 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la DERM emitió su informe favorable en orden 118 (IF-2022-72693690-APN-DERM#ANMAT), en el que hace saber, que luego del análisis de los antecedentes presentados por el laboratorio, se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal BRUKINSA “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por el Decreto N° 1490/92, las prescripciones de la Ley N° 16.463, la Disposición ANMAT N° 4622/12, y las características especiales del IFA ZANUBRUTINIB, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT N° 4622/12, al producto BRUKINSA.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia en orden 112 (IF-2022-58932888-APN-INAME#ANMAT).

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue evaluado y aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos en orden 92 (IF-2022-27719437-APN-DERM#ANMAT).

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial BRUKINSA, ingrediente farmacéutico activo (IFA) ZANUBRUTINIB, la que será importada a la República Argentina por la firma Monte Verde S.A., representante en el país de BeiGene Switzerland GmbH.

ARTICULO 2º: Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2022-82076027-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-82075826-APN-DERM# ANMAT; proyecto de prospecto según consta en el documento IF-2022-82076332-APN-DGA#ANMAT; e información para el paciente según consta en el documento IF-2022-82078156-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3º: Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4º: En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º: Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del artículo 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º: Establécese que la firma Monte Verde S.A. representante de BeiGene Switzerland GmbH, deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 9º: Incorpórase el producto BRUKINSA de la firma BeiGene Switzerland GmbH, representada en el país por la firma Monte Verde S.A., al Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10°: Establécese que, en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11°: Regístrese. Inscríbase en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BeiGene Switzerland GmbH, representada por Monte Verde S.A.

Legajo N°: 7265.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BRUKINSA.

Nombre/s genérico/s: ZANUBRUTINIB.

Concentración/es: ZANUBRUTINIB 80 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

80 mg de ZANUBRUTINIB.

Excipientes: Celulosa microcristalina 263,8 mg, Croscarmelosa sódica 10,8 mg, Lauril sulfato de sodio 1,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,8 mg, Estearato de magnesio 1,8 mg, Gelatina 94,0800 mg, Dióxido de titanio 1,9200 mg, Tinta de impresión Cantidad mínima (traza).

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: presentación: frasco redondo blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 200 ml, de boca ancha, con tapa a rosca segura para niños y una cubierta sellada por inducción térmica.

Presentación: por un frasco.

Contenido por unidad de venta: frasco por 120 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01EL03.

Indicación/es autorizada/s: Zanubrutinib /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.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador:

Razón social: CATALENT CTS.

Domicilio del establecimiento elaborador: 10245 Hickman Mills Dr., Kansas City, MO, Estados Unidos de Norteamérica.

b) Acondicionador primario y secundario:

AndersonBrecon Inc. (acondicionador primario y acondicionador secundario alternativo).

Adium Pharma S.A. (acondicionador secundario principal).

Domicilio del establecimiento acondicionador primario y secundario:

AndersonBrecon Inc.: 4545 Assembly Drive, Rockford, IL, Estados Unidos de Norteamérica.

Adium Pharma S.A.: Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zona Franca, Montevideo, República Oriental del Uruguay.

c) Control de calidad:

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: MONTE VERDE S.A. Domicilio del establecimiento de control de calidad: Ruta Nacional N° 40 S/N° esq. calle 8, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos de Norteamérica.

País de Procedencia (desde donde importa): República Oriental del Uruguay.

País de Anexo I (donde se consume): Estados Unidos de Norteamérica.

CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES –

EX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT

Mb

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.10.13 16:04:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.13 16:04:57 -03:00

Proyecto de texto para Rotulo Secundario (ESTUCHE)

BRUKINSA
Zanubrutinib
Cápsulas 80 mg – Vía oral
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: Frasco conteniendo 120 cápsulas

FÓRMULA

Cada cápsula contiene:

Ingrediente activo: zanubrutinib 80 mg

Excipientes. dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina; dióxido de titanio y tinta negra comestible.

POSOLOGIA: Ver prospecto interno.

Utilice según indicación médica.

No abrir, partir ni masticar las cápsulas.

CONSERVACION:

Conserve a temperatura inferior a 30°C.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NUMERO DE LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

TITULAR: BeiGene Suiza GmbH

REPRESENTANTE: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN Catalent CTS, 10245 Hickman Mills Dr., Kansas City (MO), 64137, USA

IF-2021-119595204-APN-DERM#ANMAT

FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
#PODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO PROD. BRUKINSA EX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.08 16:27:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.08 16:27:55 -03:00

Proyecto de texto para Rotulo Primario (ETIQUETA)

BRUKINSA
Zanubrutinib
Cápsulas 80 mg – Vía oral

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contenido: 120 cápsulas

Cada cápsula contiene: zanubrutinib 80 mg

Lea el prospecto adjunto antes de usar.
Utilice según indicación médica.
No abrir, partir ni masticar las cápsulas.
Venta bajo receta Archivada
Mantenga alejado de la vista y alcance de los niños.
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Conserve a temperatura inferior a 30°C.

TITULAR BeiGene Suiza GmbH
REPRESENTANTE: MONTE VERDE S.A.

Número de Lote:
Fecha de Vencimiento:


FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
#PODERADA
MN 11.562 - MP 14.128
MONTE VERDE S.A.

IF-2021-119595204-APN-DERIVADO MAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO PRIMARIO PROD. BRUKINSA EX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.08 16:28:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.08 16:28:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BRUKINSA
Zanubrutinib
Cápsulas 80 mg – Vía oral

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Estadounidense

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Brukinsa contiene:

Zanubrutinib 80 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio.

La cubierta de la cápsula contiene: gelatina; dióxido de titanio y tinta negra comestible.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Agente Antineoplásico. Inhibidor de la tirosina quinasa 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.

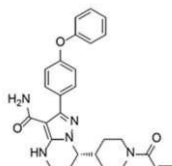
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

BRUKINSA (zanubrutinib) es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK). La fórmula empírica del zanubrutinib es C₂₇H₂₉N₅O₃ y el nombre químico es (S)-7-(1-acriloilpiperidina-4-il)-2-(4fenoxifenilo)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida. El zanubrutinib es un polvo blanco a blancuzco, con un pH de 7,8 en disolución saturada. La solubilidad acuosa del zanubrutinib depende del pH y varía de muy ligeramente soluble a prácticamente insoluble.

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21

1
IF-2021-119595204-APN-DERM#ANMAT
FARM. KARIN A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

El peso molecular del zanubrutinib es 471,55 daltons.
El zanubrutinib tiene la siguiente estructura:



Cada cápsula de BRUKINSA para administración por vía 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

El zanubrutinib es una molécula pequeña, inhibidor de BTK. El zanubrutinib forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de BTK, lo que da lugar a la inhibición de la actividad de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor para el antígeno de linfocitos B (B-cell antigen receptor, BCR) y las vías receptoras de la citosina. En los linfocitos B, la señalización de la BTK provoca la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxia y la adherencia de los linfocitos B. En estudios preclínicos, el zanubrutinib inhibió la proliferación de linfocitos B malignos y redujo el crecimiento tumoral.

Farmacodinamia

Ocupación de la BTK en PBMC y ganglios linfáticos

La mediana de la ocupación de la BTK en estado estacionario en las células mononucleares de la sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) se mantuvo en 100 % a lo largo de las 24 horas en una dosis diaria total de 320 mg en los pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B. La mediana de la ocupación de la BTK en estado estacionario en los ganglios linfáticos fue del 94 % al 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 relevantes desde el punto de vista clínico 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_{máx}) y el área bajo la curva (area under the curve, AUC) de concentración plasmática del fármaco y tiempo del zanubrutinib aumentaron de manera proporcional 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 del zanubrutinib después de la administración repetida.

La media geométrica (%CV) del AUC diario en estado estacionario del zanubrutinib es de 2295 (37 %) ng·h/ml después de 160 mg dos veces al día y de 2180 (41 %) ng·h/ml después de 320 mg una vez al día. La media geométrica (%CV) de la C_{máx} en estado estacionario del zanubrutinib es de 314 (46 %) ng/ml después de la administración de 160 mg dos veces al día y de 543 (51 %) ng/ml después de la administración de 320 mg una vez al día.

Absorción

La mediana de la t_{máx} del zanubrutinib es de 2 horas.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en el AUC ni en la C_{máx} del zanubrutinib después del consumo de una comida con alto contenido de grasas (aproximadamente 1000 calorías con el 50 % del contenido calórico total proveniente de las grasas) en sujetos sanos.

Distribución

La media geométrica (%CV) del volumen de distribución aparente en estado estacionario del zanubrutinib es de 881 (95 %) litros. La unión a las proteínas plasmáticas del zanubrutinib es, aproximadamente, del 94 % y la relación sangre-plasma es de 0,7 a 0,8.

Eliminación

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

Metabolismo

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

Excreción

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

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en la farmacocinética del zanubrutinib en función de la edad (19 a 90 años), el

sexo, la raza (asiática, caucásica y otras), el peso corporal (36 kg a 140 kg) ni la insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 30 ml/min estimada según la fórmula de Cockcroft-Gault). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min) y la diálisis sobre la farmacocinética del zanubrutinib.

Insuficiencia hepática

El AUC total del zanubrutinib aumentó un 11 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), un 21 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y un 60 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal. El AUC libre del zanubrutinib aumentó un 23 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), un 43 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y un 194 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con los sujetos con función hepática normal.

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos y abordajes informados por modelos

Inhibidores del CYP3A: la coadministración de dosis múltiples de inhibidores del CYP3A aumenta la C_{máx} y el AUC del zanubrutinib (Tabla 1).

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

Inhibidor del CYP3A coadministrado	Aumento de la C _{máx} del zanubrutinib	Aumento del AUC del 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 del CYP3A: la coadministración de dosis múltiples de rifampicina (inductor potente del CYP3A) disminuyó la Cmáx del zanubrutinib un 92 % y el AUC un 93 %.

Se prevé que la coadministración de dosis múltiples de efavirenz (inductor moderado del CYP3A) disminuirá la Cmáx del zanubrutinib un 58 % y el AUC un 60 %.

Sustratos del CYP3A: la coadministración de dosis múltiples de zanubrutinib disminuyó la Cmáx del midazolam (sustrato del CYP3A) un 30 % y el AUC un 47 %.

Sustratos del CYP2C19: la coadministración de dosis múltiples de zanubrutinib disminuyó la Cmáx del omeprazol (sustrato del CYP2C19) un 20 % y el AUC un 36 %.

Otros sustratos del CYP: no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico con la farmacocinética de la warfarina (sustrato del CYP2C9) ni se previeron con la farmacocinética de la rosiglitazona (sustrato de SYP2C8) cuando se coadministraron con zanubrutinib.

Sistemas de transportador: la coadministración de dosis múltiples de zanubrutinib aumentó la Cmáx de la digoxina (sustrato de la P-gp) un 34 % y el AUC un 11 %. No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico en la farmacocinética de la rosuvastatina (sustrato de la BCRP) cuando se coadministró con zanubrutinib.

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

Estudios in vitro

Enzimas del CYP: el zanubrutinib es un inductor del CYP2B6.

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

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

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se les debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras acompañadas 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 el siguiente día se debe retomar el

cronograma habitual.

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para los pacientes con insuficiencia hepática grave es de 80 mg por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores o inductores del CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosis recomendada de BRUKINSA
Inhibidor potente del CYP3A	80 mg una vez al día Se debe interrumpir la administración según las recomendaciones para las reacciones adversas.
Inhibidor moderado del CYP3A	80 mg dos veces al día Se debe modificar la dosis según las recomendaciones para las reacciones adversas.
Inductor moderado o potente del CYP3A	Se debe evitar el uso concomitante.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, se debe retomar la dosis anterior de BRUKINSA.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

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

Tabla 3: Modificación recomendada de la dosis en caso de reacción adversa

Evento	Aparición de la reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la

Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayor		recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día
Neutropenia febril de Grado 3	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día
Trombocitopenia con sangrado significativo de Grado 3		
Neutropenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg una vez al día
Trombocitopenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo zanubrutinib o a alguno de los excipientes (consultar la fórmula).

ADVERTENCIAS

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos mortales y serios en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se han informado eventos de sangrado de Grado 3 o mayor, incluidos hemorragia intracraneal y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en el 2 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron eventos de sangrado de cualquier grado, incluidos púrpura y petequias, en el 50 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia.

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21


 FARM. KARINA A. FLORES
 CO-2021-ED-119595204-APN-DERM#ANMAT
 MONTES DE ORO
 MN 11.562 - MP 14128
 MONTE VERDE S.A.

7

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

Se debe controlar al paciente para detectar la aparición de signos y síntomas de sangrado y discontinuar BRUKINSA si se produce una hemorragia intracraneal de cualquier grado. Se debe evaluar el riesgo/beneficio de interrumpir BRUKINSA durante 3 a 7 días antes y después del procedimiento quirúrgico según el tipo de procedimiento y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Se han producido infecciones (incluidas infecciones bacterianas, víricas o micóticas) e infecciones oportunistas mortales y serias en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron infecciones de Grado 3 o mayor en el 23 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La infección de Grado 3 o mayor más frecuente fue neumonía. Se han producido infecciones debido a la reactivación del virus de la hepatitis B (hepatitis B virus, HBV). Se recomienda considerar la profilaxis para el virus de herpes simple, la neumonía por pneumocystis jiroveci y otras infecciones conforme al estándar de atención en los pacientes que presenten un mayor riesgo de infecciones. Se debe 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 de Grado 3 o 4, incluidas neutropenia (27 %), trombocitopenia (10 %) y anemia (8 %) en función de los análisis de laboratorio, en los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Es necesario controlar los hemogramas completos durante el tratamiento y tratar al paciente con factor de crecimiento o con transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluido carcinoma no cutáneo, en el 9 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular de la piel), informado en el 6 % de los pacientes. Se les debe indicar a los pacientes que deben usar protección solar.

Arritmias cardíacas

Se ha producido fibrilación auricular y aleteo auricular en el 2 % de los

pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden presentar un mayor riesgo. Se informaron eventos de Grado 3 o mayor en el 0,6 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se debe controlar al paciente para detectar signos y síntomas de fibrilación y aleteo auriculares y tratarlo según corresponda.

PRECAUCIONES

Toxicidad embriofetal

Según los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones en exposiciones 5 veces superiores a las informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Se les debe indicar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, al menos, una semana después de la última dosis. Se les debe indicar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, 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 le debe informar a la paciente el potencial daño al feto.

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para informar un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas, aborto espontáneo o desenlaces adversos para la madre o el feto. En estudios de reproducción animal, la administración por vía oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca del feto en dosis, aproximadamente, 5 veces mayores a la exposición humana (ver Datos en animales). Se debe informar 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 se encuentre en tratamiento con 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 de 2 % a 4 % y 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos en animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de la 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 (area under the curve, AUC) en los 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 dio lugar a pérdida posimplantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es, aproximadamente, 32 veces la exposición (area under the curve, AUC) en los pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre- y posnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde el momento de la implantación hasta el destete. El peso corporal de las crías de los grupos de las dosis intermedia y alta habían disminuido antes del destete, y todos los grupos de dosis presentaron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, protrusión ocular). La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces el AUC en los pacientes que reciben la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni para la producción de la leche. Debido a las reacciones adversas serias potenciales de BRUKINSA para el lactante, se debe indicar 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 provocar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver Uso en poblaciones específicas]. Se debe indicar

a las pacientes de sexo femenino con capacidad para concebir que utilicen anticoncepción eficaz 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 informar 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 eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 641 pacientes incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, el 49 % tenía ≥ 65 años, mientras que el 16 % tenía ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min, estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se deben controlar las reacciones adversas de BRUKINSA en los pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) o que se encuentren en diálisis.

Insuficiencia hepática

Se recomienda la modificación de la dosis de BRUKINSA en los pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en los pacientes con insuficiencia hepática.

Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con zanubrutinib.

El 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 la fertilidad y del 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 posimplantación. La dosis alta de 300 mg/kg/día es, aproximadamente, 10 veces la dosis humana recomendada, en función el área de superficie corporal.

Interacciones medicamentosas
Efecto de otros fármacos sobre BRUKINSA

Tabla 4: Interacciones medicamentosas que afectan el zanubrutinib

Inhibidores moderados y potentes del CYP3A	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inhibidor moderado o potente del CYP3A aumenta la C _{máx} y el AUC del zanubrutinib, lo que puede aumentar el riesgo de las toxicidades de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores moderados o potentes del CYP3A.
Inductores moderados y potentes del CYP3A	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inductor moderado o potente del CYP3A disminuye la C _{máx} y el AUC del zanubrutinib, lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados o potentes del CYP3A.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES de este prospecto:

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

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21


 FARM. KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 IF-2021-110595204-APN-DERM#ANMAT
 MONTE VERDE S.A.

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Los datos de 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 ensayos 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 ensayos BGB-3111-AU-003 y BGB-3111-1002. Entre los 629 pacientes que recibían BRUKINSA, el 79 % se expuso durante 6 meses o más tiempo y el 61 % se expuso durante más de un año.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes en >10 % de los pacientes que recibían BRUKINSA fueron disminución del recuento de neutrófilos (53 %), disminución del recuento de plaquetas (39 %), infección de las vías respiratorias altas (38 %), disminución del recuento de leucocitos (30 %), disminución de la hemoglobina (29 %), erupción cutánea (25 %), hematomas (23 %), diarrea (20 %), tos (20 %), dolor musculoesquelético (19 %), neumonía (18 %), infección urinaria (13 %), hematuria (12 %), fatiga (11 %), estreñimiento (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 ensayos clínicos de un único grupo, BGB-3111-206 [NCT03206970] y BGB-3111AU-003 [NCT02343120]. La mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003 fue de 62 años (rango: 34 a 86), el 75 % eran hombres, el 75 % eran asiáticos, el 21 % eran blancos y el 94 % tenía un grado de actividad según el ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 4). En el ensayo BGB-3111-206, se requería un recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/l$ independientemente de la ayuda del factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 2,5 \times$ el límite superior de la normalidad (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En el ensayo BGB-3111-AU-003, se requería un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/l$ independientemente de la ayuda del factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ el límite superior de la normalidad, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En ambos ensayos se exigía un

CLcr \geq 30 ml/min. En ambos ensayos se excluyeron los pacientes con alotrasplante de precursores hematopoyéticos 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 requieran inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del 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, el 79 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 68 % estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron eventos mortales en el término de los 30 días desde la última dosis de BRUKINSA en 8 (7 %) de los 118 pacientes con MCL. Los casos mortales 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 fueron neumonía (11 %) y hemorragia (5 %).

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

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

Tabla 5: Reacciones adversas (\geq 10 %) en pacientes que recibieron BRUKINSA en los ensayos BGB-3111206 y BGB-3111-AU-003

Aparato o sistema	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	25	5

	recuento de leucocitos		
	Anemia y Disminución de la hemoglobina	14	8
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ¶	39	0
	Neumonía §	15	10^
	Infección urinaria	11	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	36	0
	Hematomas *	14	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	23	0,8
	Estreñimiento	13	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	12	3,4
	Hemorragia †	11	3,4^
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ‡	14	3,4
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	14	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	12	0

^ Incluye reacción adversa mortal

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

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

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

§ Neumonía incluye neumonía, neumonía micótica, neumonía por *Cryptococcus*, neumonía por *Streptococcus*, neumonía atípica, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas

|| Erupción cutánea incluye todos los términos relacionados que comprendan erupción

¶ Infección de las vías respiratorias altas incluye infección de las vías respiratorias altas, infección vírica de las vías respiratorias altas

Otras reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico que se produjeron en <10 % de los pacientes con linfoma de células del manto incluyen hemorragia mayor (que se define como hemorragia de Grado ≥ 3 o hemorragia del sistema nervioso central (SNC) de cualquier grado) (5 %), hiperuricemia (6 %) y cefalea (4,2 %).

Tabla 6: Anomalías 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
Anomalías químicas		
Aumento del ácido úrico en sangre	29	2,6
Aumento de la ALT	28	0,9
Aumento de la bilirrubina	24	0,9

* En función de las mediciones de laboratorio.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Estudios Clínicos


Linfoma de células del manto

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio BGB-3111-206 [NCT03206970], un ensayo de fase 2, abierto, multicéntrico, con un solo

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21

16

FE-2021-119595204-APN-DERM#ANMAT



grupo de 86 pacientes con tratamiento previo 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 la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

La mediana de edad de los pacientes fue de 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 de 30 meses (rango: 3 a 102) y la mediana de la cantidad de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1 a 4). Los tratamientos previos más frecuentes fueron los que tienen base de CHOP (91 %) seguido de los que tienen base de rituximab (74 %). La mayoría de los pacientes presentaban afectación extraganglionar (71 %) y enfermedad refractaria (52 %). La variante blastoide del MCL estaba presente en el 14 % de los pacientes. El puntaje MIPI fue bajo en el 58 %, intermedio en el 29 % y de alto riesgo en el 13 %.

La eficacia de BRUKINSA también se evaluó en el estudio BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], un ensayo de fase 1/2, abierto, con aumento de la dosis, global, multicéntrico, con un solo grupo, de neoplasias malignas de linfocitos B en el que se incluyeron 32 pacientes con MCL con tratamiento previo a los que se trató 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 con tratamiento previo fue de 70 años (rango: 42 a 86) y el 38 % de los pacientes tenían ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (69 %) y caucásicos (78 %). El puntaje MIPI fue bajo en el 28 %, intermedio en el 41 % y de alto riesgo en el 31 %.

La respuesta tumoral se evaluó conforme a la Clasificación Lugano 2014 en ambos estudios y el criterio primario de evaluación de la eficacia fue la tasa de respuesta global según la evaluación por parte de un Comité de Revisión Independiente.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con MCL por parte de un Comité de Revisión Independiente

	Estudio BGB-3111-206 (N=86)	Estudio BGB-3111-AU-003 (N=32)
ORR (CI del 95 %)	84 % (74, 91)	84 % (67, 95)
CR	59 %	22 %*
PR	24 %	62 %
Mediana de DoR en meses (CI del 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 estudios FDG-PET para la evaluación de la respuesta

SOBREDOSIFICACIÓN

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conserve las cápsulas de BRUKINSA a temperatura 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 120 cápsulas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

TITULAR BeiGene Suiza GmbH

DOMICILIO: Aeschenvorstadt 4, 4051 Basel, VISCHER AG, Suiza

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21

18
F 2021-1959-204-APN-DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.552 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

REPRESENTANTE EN ARGENTINA: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO:

Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito,
Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

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

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 última revisión: / /

Brukinsa_PI AR_FDA(Nov19)_Rev Jul21


FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
#PODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

19

IF-2021-119595204-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. BRUKINSA EX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.08 16:28:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.08 16:28:37 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

BRUKINSA
Zanubrutinib
Cápsulas 80 mg – Vía oral

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Estadounidense

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es BRUKINSA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar BRUKINSA
- 3- ¿Cómo tomar BRUKINSA?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1- ¿QUÉ ES BRUKINSA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

BRUKINSA es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para el tratamiento de adultos con linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés) que han recibido al menos un tratamiento previo para el cáncer. Se desconoce si BRUKINSA es seguro y eficaz en niños.

2- ANTES DE TOMAR BRUKINSA

Antes de tomar BRUKINSA, informe a su médico todo sobre sus enfermedades, esto incluye:

- si tiene problemas de sangrado

Brukinsa_PIL_AR_FDA(Nov19)_Rev Jun 21

1
IP=20214119595204-APN-DERM#ANMAT
COORDINADORA TÉCNICA
REGISTRADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

- si se le ha realizado una cirugía recientemente o si planea someterse a una cirugía. Su médico puede interrumpir BRUKINSA debido a un procedimiento médico, quirúrgico u odontológico programado
- si tiene una infección
- si tiene o tuvo problemas de arritmias cardíacas
- si tiene presión arterial alta
- si tiene problemas en el hígado, incluidos antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B (VHB)
- si está embarazada o planea quedar embarazada. BRUKINSA puede dañar al feto. Si puede quedar embarazada, es posible que el médico le realice una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.
 - Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento ni durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Usted debe usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.
 - Los hombres deben evitar que sus parejas de sexo femenino queden embarazadas durante el tratamiento y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Usted debe usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si BRUKINSA pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con BRUKINSA ni durante, al menos, 2 semanas después de la última dosis de BRUKINSA.
- si es alérgico a zanubrutinib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que podría ser alérgico, consulte a su médico.

Dígale a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios. Tomar BRUKINSA junto con otros medicamentos puede afectar el funcionamiento de BRUKINSA y provocar efectos secundarios.

3- ¿CÓMO TOMAR BRUKINSA?

- Tome BRUKINSA exactamente como se lo indique su médico
- Tome BRUKINSA con o sin alimentos
- Trague las cápsulas de BRUKINSA enteras acompañadas con un vaso de agua. No abra, rompa ni mastique las cápsulas.

Brukinsa_PIL_AR_FDA(Nov19)_Rev Jun 21


 FARM. MARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MN 11.562 - MP 14128
 MONTE VERDE S.A.

2

Si olvidó tomar BRUKINSA:

Si omitió una dosis de BRUKINSA, tómelas tan pronto como sea posible en el mismo día. Retome el cronograma habitual el día siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con BRUKINSA:

- No cambie la dosis ni deje de tomar BRUKINSA, salvo que su médico se lo indique.
- Su médico puede decirle que reduzca la dosis o interrumpa temporal o definitivamente BRUKINSA si presenta determinados efectos secundarios.

Si tomó más BRUKINSA del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

• **Problemas de sangrado (hemorragia)** que pueden ser serios y pueden conducir a la muerte. El riesgo de sangrado puede aumentar si también toma un medicamento anticoagulante. Informe a su médico si presenta algún signo o síntoma de sangrado, lo que incluye:

- sangre en la materia fecal o materia fecal negra (que parece alquitrán)
- orina rosa o marrón
- sangrado inesperado o sangrado grave que no puede controlar
- vómitos con sangre o vómitos que parecen granos de café
- expectoración con sangre o coágulos de sangre
- aumento en la cantidad de hematomas
- mareo

Brukinsa_PIL_AR_FDA(Nov19)_Rev Jun 21


FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MONTES VERDE S.A.
19595204-APN-DERM#ANMAT

3

- debilidad
- confusión
- cambios en el habla
- dolor de cabeza que dura mucho tiempo

• **Infecciones** que pueden ser serias y pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre, escalofríos o síntomas similares a los de la gripe.

• **Disminución en los recuentos de las células de la sangre.** Las disminuciones de los recuentos de las células de la sangre (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) son frecuentes con BRUKINSA, pero también pueden ser graves. El médico debe realizar análisis de sangre durante el tratamiento con BRUKINSA para controlar estos recuentos.

• **Segundo cáncer primario.** Se han desarrollado nuevos tipos de cáncer en las personas durante el tratamiento con BRUKINSA, incluido el cáncer de piel. Use protección solar cuando esté expuesto a la luz del sol.

• **Problemas con el ritmo del corazón** (fibrilación auricular y aleteo auricular). Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas:

- siente que los latidos del corazón son rápidos o irregulares
- se siente mareado o ligeramente mareado
- se desmaya
- le falta el aliento
- siente molestias en el pecho

Los efectos secundarios más frecuentes de BRUKINSA incluyen:

- disminución de los glóbulos blancos
- disminución del recuento de plaquetas
- erupción cutánea
- diarrea
- infección en las vías respiratorias altas
- disminución de los glóbulos rojos (anemia)
- hematomas
- tos

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BRUKINSA.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información

informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conserve las cápsulas de BRUKINSA a temperatura inferior a 30° C.

BRUKINSA viene en un frasco con seguridad para niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada cápsula de Brukinsa contiene:

Zanubrutinib 80 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; celulosa microcristalina y lauril sulfato de sodio.

La cubierta de la cápsula contiene gelatina; dióxido de titanio y tinta negra comestible.

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

Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre BRUKINSA que es proporcionada a los profesionales de la salud.

Para más información, llame al Departamento Científico: Tel (011) 4509-7100.

Presentación:

Cada envase contiene 120 cápsulas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Brukinsa_PIL_AR_FDA(Nov19)_Rev Jun 21

5
FARM. HARKA A. FLORES
CO-ORDINADOR
APODERADA
E-2021-119595204-APN-DERM#ANMAT
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

TITULAR BeiGene Suiza GmbH

DOMICILIO: Aeschenvorstadt 4, 4051 Basel, VISCHER AG, Suiza

REPRESENTANTE: MONTE VERDE S.A

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40, s/n esq. Calle 8 Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina

DIRECTORA TÉCNICA: Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

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

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 última revisión: / /



FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
#PODERADA
MIN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. BRUKINSAEX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.08 16:30:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.08 16:30:58 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.773 - EX-2021-06504873- -APN-DGA#ANMAT

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

N° 59.773

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BeiGene Switzerland GmbH, representada en la Argentina por MONTE VERDE S.A.

Legajo N°: 7265 (MONTE VERDE S.A.)

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BRUKINSA.

Nombre/s genérico/s: ZANUBRUTINIB.

Concentración/es: ZANUBRUTINIB 80 mg.

Forma/s farmacéutica/s: CAPSULAS.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

80 mg de ZANUBRUTINIB.

Excipientes: Celulosa microcristalina 263,8 mg, Croscarmelosa sódica 10,8 mg, Lauril sulfato de sodio 1,8 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,8 mg, Estearato de magnesio 1,8 mg, Gelatina 94,0800 mg, Dióxido de titanio

1,9200 mg, Tinta de impresión Cantidad mínima (traza).

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Sintético.

Envase/s Primario/s: presentación: frasco redondo blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 200 ml, de boca ancha, con tapa a rosca segura para niños y una cubierta sellada por inducción térmica.

Presentación: por un frasco.

Contenido por unidad de venta: frasco por 120 cápsulas.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Vías de administración: ORAL

Clasificación ATC: L01EL03.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Indicación/es autorizada/s: Zanubrutinib /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.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO. -

a) Elaborador:

Razón social: CATALENT CTS.

Domicilio del establecimiento elaborador: 10245 Hickman Mills Dr., Kansas City, MO, Estados Unidos de Norteamérica.

b) Acondicionador primario y secundario:

AndersonBrecon Inc. (acondicionador primario y acondicionador secundario alternativo) sito en 4545 Assembly Drive, Rockford, IL, Estados Unidos de Norteamérica.

Adium Pharma S.A. (acondicionador secundario principal) sito en Ruta 8 Km 17.500 Local 320, Zona Franca, Montevideo, República Oriental del Uruguay.

c) Control de calidad:

Razón social: MONTE VERDE S.A. sito en la Ruta Nacional N° 40 S/N° esq. calle 8, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

País de Origen (donde se elabora): Estados Unidos de Norteamérica.

País de Procedencia (desde donde importa): República Oriental del Uruguay.

Autorización de la especialidad medicinal: BAJO CONDICIONES ESPECIALES.-

El presente Certificado tendrá una validez de UN (1) año a partir de la fecha en el impresa.-

DI-2022-8069-APN-ANMAT#MS.-

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.14 11:32:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.14 11:33:00 -03:00