



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-133783068-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-133783068-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente con su nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada BRUKINSA / ZANUBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZANUBRUTINIB 80 mg; aprobado por Certificado N° 59.773, bajo Condiciones Especiales, Disposición Autorizante ANMAT: 2022-8069-APN-ANMAT#MS.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRUKINSA / ZANUBRUTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZANUBRUTINIB 80 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Estuche: IF-2023-71572777-APN-DERM#ANMAT – Etiqueta: IF-2023-71572653-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-71572439-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-71572900-APN-DERM#ANMAT; con las nuevas indicaciones como se detallan a continuación: Macroglobulinemia de Waldenström. BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM). Linfoma de la zona marginal BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de la zona marginal (MZL) en recaída o refractario que recibieron, al menos, un tratamiento con anticuerpos anti-CD20. Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.773 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-133783068-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

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.
- Macroglobulinemia de Waldenström (Waldenström macroglobulinemia, WM).
- Linfoma de la zona marginal (marginal zone lymphoma, MZL), cuando la enfermedad ha regresado o no respondió al tratamiento y el paciente recibió, al menos, un tipo determinado de tratamiento.

- Leucemia linfocítica crónica (chronic lymphocytic leukemia, CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (small lymphocytic lymphoma, SLL).

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
- 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** deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento y durante una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Usted debe usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 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 una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Usted debe usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 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 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.

Si olvidó tomar BRUKINSA:

- Si omitió una dosis de BRUKINSA, tómela 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

BRUKINSA puede provocar efectos secundarios serios, que incluyen:

• **Problemas de sangrado (hemorragia).** Los problemas de sangrado son frecuentes con BRUKINSA y pueden ser serios y 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
- 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** (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) Su 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 u otros órganos. Su médico lo controlará para detectar la aparición de otros tipos de cáncer durante el tratamiento con BRUKINSA. Use protección solar cuando esté expuesto a la luz del sol.

• **Problemas con el ritmo del corazón** (fibrilación auricular, aleteo auricular y arritmia ventricular) que pueden ser serios y conducir a la muerte. 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 del recuento de los glóbulos blancos
- disminución del recuento de plaquetas
- infección en las vías respiratorias altas
- dolor en los músculos, los huesos o las articulaciones

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) 4509-7100/7367.

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.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.773

TITULAR BeiGene Switzerland GmbH
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, LLC, 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: / /



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-133783068- MONTE VERDE - inf pacientes - Certificado N59.773

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:52 -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° 59.773

TITULAR: BeiGene Switzerland 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, LLC, 10245 Hickman Mills Dr., Kansas City (MO), 64137, USA.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-133783068- MONTE VERDE - Rotulo estuche- Certificado N59.773.

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:30 -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 Switzerland GmbH
REPRESENTANTE: MONTE VERDE S.A.

Número de Lote:
Fecha de Vencimiento:

Brukinsa_Label_ES_AR_Ene23_v00



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-133783068- MONTE VERDE - Rotulo etiqueta - Certificado N59.773

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:26:07 -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

Linfoma de células de manto

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.

Macroglobulinemia de Waldenström

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (WM).

Linfoma de la zona marginal

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de la zona marginal (MZL) en recaída o refractario que recibieron,

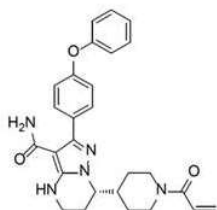
al menos, un tratamiento con anticuerpos anti-CD20.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL).

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. 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 células mononucleares de sangre periférica (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 2099 (42 %) ng·h/ml después de 160 mg dos veces al día y de 1917 (59 %) 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 295 (55 %) ng/ml después de la administración de 160 mg dos veces al día y de 537 (55 %) 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 (V_z/F)

del zanubrutinib es de 537 (73 %) 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 128 (58 %) 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 144 kg) ni la insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CL_{cr}] ≥ 15 ml/min estimada según la fórmula de Cockcroft-Gault). Se desconoce el efecto de 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ del zanubrutinib un 92 % y el AUC un 93 %. La coadministración de dosis múltiples de rifabutina (inductor moderado de CYP3A) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ del zanubrutinib un 48 % y el AUC un 44 %.

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

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

Sustratos del CYP2C19: la coadministración de dosis múltiples de zanubrutinib disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ 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) cuando se coadministraron con zanubrutinib.

Sistemas de transportador: la coadministración de dosis múltiples de zanubrutinib aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ 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 proteína de resistencia al cáncer de mama [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 y CYP2C8.

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 | Dosificación recomendada de BRUKINSA (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día) |
|-----------------------------|--|
| 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 potente del CYP3A | Se debe evitar el uso concomitante. |
| Inductor moderado del CYP3A | Se debe evitar el uso concomitante. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día. |

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, o de un inductor moderado de CYP3A4, 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

| Reacción Adversa | Aparición de la reacción adversa | Modificación de la dosis (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día) |
|--|---|--|
| Toxicidades hematológicas | | |
| Neutropenia febril de Grado 3 o Grado 4 | Primera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad al Grado 1 o a un grado inferior o al nivel inicial: retomar con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día |
| | Segunda | Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad al Grado 1 o a un grado inferior o al nivel inicial: retomar con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día |
| Reducción de la cifra de plaquetas a 25.000-50.000/mm ³ con sangrado considerable | | |

| | | |
|--|---------|--|
| Reducción de la cifra de neutrófilos a $<500/\text{mm}^3$ (durante más de 10 días consecutivos) | Tercera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que se haya resuelto la toxicidad al Grado 1 o a un grado inferior o al nivel inicial: retomar con 80 mg una vez al día |
| | Cuarta | Discontinuar BRUKINSA |
| Reducción de la cifra de plaquetas a $<25.000/\text{mm}^3$ (durante más de 10 días consecutivos) | | |
| Toxicidades no hematológicas | | |
| Toxicidades no hematológicas graves o potencialmente mortales ^a | Primera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se haya resuelto al Grado 1 o a un grado inferior o al valor inicial: reanudar la administración de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. ^a |
| | Segunda | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se haya resuelto al Grado 1 o a un grado inferior o al valor inicial: reanudar la administración de 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día. |
| | Tercera | Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se haya resuelto al Grado 1 o a un grado inferior o al valor inicial: reanudar la administración de 80 mg una vez al día. |
| | Cuarta | Discontinuar BRUKINSA |

^a Se debe evaluar el beneficio/riesgo antes de reanudar el tratamiento con la misma dosis en caso de una toxicidad no hematológica de Grado 4.

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 3,6 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia en estudios clínicos, donde el 0,3 % de los pacientes fallecieron. Se produjeron eventos de sangrado de cualquier grado, excluidas púrpura y petequias, en el 30 % de los pacientes.

Se produjeron eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA y medicamentos antiagregantes plaquetarios 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, virales 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 24 % de los pacientes, la más frecuente fue neumonía (11%) y las infecciones fueron mortales en el 2,9 % de los pacientes. 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 jirovecii* 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 produjeron citopenias de Grado 3 o 4, incluidas neutropenia (22 %), trombocitopenia (8 %) y anemia (7 %) en función de los análisis de laboratorio, en los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron neutropenia de Grado 4 en el 11 % de los pacientes y trombocitopenia de Grado 4 en el 2,8 % de los pacientes.

Es necesario controlar los hemogramas completos de manera periódica durante el tratamiento e interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o suspender el tratamiento, según el caso. Se debe 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 13 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel distinto de melanoma, informado en el 7 % de los pacientes. Otras segundas neoplasias primarias incluyeron tumores sólidos malignos (5 %), melanoma (1,2 %) y neoplasias malignas hematológicas (0,5 %). Se les debe indicar a los pacientes que deben usar protección solar, y se los debe monitorear para detectar la aparición de segundas neoplasias primarias.

Arritmias cardíacas

Se produjeron casos serios de arritmia cardíaca en los pacientes tratados con BRUKINSA. Se ha producido fibrilación auricular y aleteo auricular en el 3,7 % de los 1550 pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia, incluidos casos de Grado 3 o superior en el 1,7 % de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden presentar un mayor riesgo. Se informaron arritmias ventriculares de Grado 3 o mayor en el 0,2 % de los pacientes.

Se debe controlar al paciente para detectar signos y síntomas de arritmia cardíaca (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, disnea, molestias precordiales), y tratarlos según corresponda, y analizar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con BRUKINSA.

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 durante una semana después de la última dosis. Se les debe indicar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y durante 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 graves, 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. 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 graves 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 graves 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 ni durante dos semanas después de la última dosis.

Mujeres y hombres en edad fértil

BRUKINSA puede provocar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Prueba de embarazo

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

Anticoncepción

Mujeres

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino con capacidad para concebir que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con BRUKINSA y durante 1 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 sobre el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe informar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante 1 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 1550 pacientes con MCL, MZL, WM y CLL/SLL incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, el 61 % tenía ≥ 65 años y el 22 % tenía ≥ 75 años. Los pacientes de ≥ 65 años tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones adversas de Grado 3 o superior y reacciones adversas serias (63 % y 47 %, respectivamente) que los pacientes de < 65 años (57 % y 36 %, respectivamente). 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, moderada o grave (CLcr ≥ 15 ml/min, estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se deben controlar las reacciones adversas de BRUKINSA en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 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 desde 4 semanas antes del apareamiento hasta el apareamiento y a las ratas hembra se les administró la dosis desde 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del zanubrutinib, lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA. |
| <i>Prevención tratamiento</i> | o • Se debe evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores potentes del CYP3A. • Se debe evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día. |

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

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 en monoterapia en nueve estudios clínicos, donde se administró en dosis de 160 mg dos veces al día en 1445 pacientes y de 320 mg una vez al día en 105 pacientes. Entre los 1550 pacientes, la mediana de duración fue de 26 meses, el 80 % de los pacientes se expuso durante, al menos, 12 meses y el 58 % se expuso durante, al menos, 24 meses.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %), incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (42 %), infección de las vías respiratorias altas (39 %), disminución del recuento de plaquetas (34 %), hemorragia (30 %) y dolor musculoesquelético (30%).

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), de ellos 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 ≥ 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 (≥ 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 % |
| Infecciones e infestaciones | Infección de las vías respiratorias altas ^a | 39 | 0 |
| | Neumonía ^b | 15 | 10 ^c |
| | Infección urinaria | 11 | 0,8 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción cutánea ^d | 36 | 0 |
| | Hematomas ^e | 14 | 0 |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 23 | 0,8 |
| | Estreñimiento | 13 | 0 |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | 12 | 3,4 |
| | Hemorragia ^f | 11 | 3,4 ^c |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético ^g | 14 | 3,4 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | 12 | 0 |

- ^a Infección de vías respiratorias altas incluye infección de vías respiratorias altas, infección viral de vías respiratorias altas.
- ^b Neumonía incluye neumonía, neumonía micótica, neumonía criptocócica, neumonía estreptocócica, neumonía atípica, infección pulmonar, infección de vías respiratorias bajas, infección bacteriana de vías respiratorias bajas, infección viral de vías respiratorias bajas.
- ^c Incluye reacción adversa mortal.
- ^d Erupción incluye todos los términos relacionados que comprendan erupción.
- ^e Hematoma incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, hematomas, contusión, equimosis.
- ^f Hemorragia incluye todos los términos relacionados que comprendan hemorragia, hematoma.
- ^g Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, mialgia, dolor de espalda, artralgia, artritis.

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 %) y cefalea (4,2 %).

Tabla 6: Anomalías de laboratorio seleccionadas^a (>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 (%) |
| Anomalías hematológicas | | |
| Disminución de neutrófilos | 45 | 20 |
| Linfocitosis ^b | 41 | 16 |
| Disminución de plaquetas | 40 | 7 |
| Disminución de la hemoglobina | 27 | 6 |
| 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 |

^a En función de las mediciones de laboratorio.

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

Macroglobulinemia de Waldenström (WM)

La seguridad de BRUKINSA se evaluó en dos cohortes del estudio BGB-3111-302 (ASPEN). La cohorte 1 incluyó a 199 pacientes con WM con mutación del gen *MYD88* (*MYD88^{MUT}*) que fueron aleatorizados y tratados ya sea con BRUKINSA (101 pacientes) o con ibrutinib (98 pacientes). El estudio también incluyó a un grupo no aleatorizado, la cohorte 2, con 26 pacientes con WM con *MYD88* natural (*MYD88^{WT}*) y 2 pacientes con estado de *MYD88* conocido.

Entre los pacientes que recibieron BRUKINSA, el 93 % estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 89 % estuvo expuesto durante más de 1 año.

En la cohorte 1 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 101), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue de 70 años (45-87 años); el 67 % eran hombres, el 86 % era blanco, el 4 % era asiático y en el 10 % no se informó la raza (raza desconocida). En la cohorte 2 de la población de seguridad del estudio ASPEN (N = 28), la mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA fue de 72 años (39-87 años); el 50 % eran hombres, el 96 % era blanco y en el 4 % no se informó la raza (raza desconocida).

En la cohorte 1, se produjeron reacciones adversas serias en el 44 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA. Las reacciones adversas serias informadas en el >2 % de los pacientes incluyeron gripe (3 %), neumonía (4 %), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (3 %), hemorragia (4 %), pirexia (3 %) y neutropenia febril (3 %). En la cohorte 2, se produjeron reacciones adversas serias en el 39 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias informadas en >2 pacientes incluyeron neumonía (14 %).

BRUKINSA se suspendió de manera permanente a causa de una reacción adversa en el 2 % de los pacientes de la cohorte 1, y dichas reacciones incluyeron hemorragia (1 paciente) y neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (1 paciente); en la cohorte 2, BRUKINSA se suspendió de manera permanente a causa de una reacción adversa en el 7 % de los pacientes, y dichas reacciones incluyeron hemorragia subdural (1 paciente) y diarrea (1 paciente).

La administración de BRUKINSA se interrumpió a causa de una reacción adversa en el 32 % de los pacientes de la cohorte 1 y en el 29 % de la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración en el >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia, vómitos, hemorragia, trombocitopenia y neumonía en la cohorte 1. Las reacciones

adversas que motivaron la interrupción de la administración en >2 pacientes en la cohorte 2 incluyeron neumonía y pirexia.

La dosis de BRUKINSA debió reducirse a causa de una reacción adversa en el 11 % de los pacientes de la cohorte 1 y en el 7 % de la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron la reducción de la dosis en el >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia en la cohorte 1. Se produjeron reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis en 2 pacientes de la cohorte 2 (cada paciente con un evento: diarrea y neumonía).

En la Tabla 7, se resumen las reacciones adversas en la cohorte 1 del estudio ASPEN.

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) que ocurren en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la cohorte 1.

| Aparato o sistema | Reacción adversa | BRUKINSA (N = 101) | | Ibrutinib (N = 98) | |
|---|---|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | Infección de vías respiratorias altas ^a | 44 | 0 | 40 | 2 |
| | Neumonía ^b | 12 | 4 | 26 | 10 |
| | Infección urinaria | 11 | 0 | 13 | 2 |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | 22 | 3 | 34 | 2 |
| | Náuseas | 18 | 0 | 13 | 1 |
| | Estreñimiento | 16 | 0 | 7 | 0 |
| | Vómitos | 12 | 0 | 14 | 1 |
| Trastornos generales | Fatiga ^c | 31 | 1 | 25 | 1 |
| | Pirexia | 16 | 4 | 13 | 2 |
| | Edema periférico | 12 | 0 | 20 | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hematoma ^d | 20 | 0 | 34 | 0 |
| | Erupción ^e | 29 | 0 | 32 | 0 |
| | Prurito | 11 | 1 | 6 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético ^f | 45 | 9 | 39 | 1 |
| | Espasmos musculares | 10 | 0 | 28 | 1 |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | 18 | 1 | 14 | 1 |
| | Mareos | 13 | 1 | 12 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | 16 | 0 | 18 | 0 |
| | Disnea | 14 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos vasculares | Hemorragia ^g | 42 | 4 | 43 | 9 |
| | Hipertensión | 14 | 9 | 19 | 14 |

- ^a Infección de vías respiratorias altas incluye infección de vías respiratorias altas, laringitis, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, infección viral de vías respiratorias altas, faringitis, infección por rinovirus, congestión de vías respiratorias altas.
- ^b Neumonía incluye infección respiratoria de vías bajas, infiltración pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía viral.
- ^c Fatiga incluye astenia, fatiga, letargo.
- ^d Hematoma incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, contusión o equimosis.
- ^e Erupción incluye todos los términos relacionados: erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, exantema medicamentoso, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción prurítica, dermatitis, fotodermatosis, dermatitis acneiforme, dermatitis estásica, erupción vasculítica, erupción palpebral, urticaria y toxicidad cutánea.
- ^f Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo, dolor vertebral, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, artritis y molestia musculoesquelética.
- ^g Hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntival, hematoma, hemorragia rectal, hemorragia periorbital, hemorragia bucal, hemorragia postquirúrgica, hemoptisis, hemorragia cutánea, hemorragia hemorroidal, hemorragia de oído, hemorragia ocular, diátesis hemorrágica, hematoma periorbital, hemorragia subdural, hemorragia por herida, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal baja, hematoma espontáneo, hematoma postraumático, hemorragia intracraneal postraumática, hemorragia por tumor, hemorragia retiniana, hematoquecia, diarrea hemorrágica, hemorragia, melena, hematoma postquirúrgico, hematoma subdural, rectorragia, trastorno hemorrágico, hemorragia pericárdica, hemorragia postmenopáusica, hemorragia en el lugar del estoma y hemorragia subaracnoidea.

Las reacciones adversas clínicamente significativas que se informaron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección localizada, fibrilación auricular o aleteo auricular, y hematuria.

En la [Tabla 8](#), se resumen las anomalías de laboratorio del estudio ASPEN.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas^a (≥20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la cohorte 1.

| Anomalía de laboratorio | BRUKINSA ^b | | Ibrutinib ^b | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de neutrófilos | 50 | 24 | 34 | 9 |
| Disminución de plaquetas | 35 | 8 | 39 | 5 |
| Disminución de la hemoglobina | 20 | 7 | 20 | 7 |
| Anomalías químicas | | | | |
| Aumento de la glucosa | 45 | 2,3 | 33 | 2,3 |
| Aumento de la creatinina | 31 | 1 | 21 | 1 |
| Disminución del calcio | 27 | 2 | 26 | 0 |
| Aumento del potasio | 24 | 2 | 12 | 0 |
| Disminución del fosfato | 20 | 3,1 | 18 | 0 |
| Aumentos del urato | 16 | 3,2 | 34 | 6 |
| Aumento de la bilirrubina | 12 | 1 | 33 | 1 |

^a En función de las evaluaciones de laboratorio.

^b El denominador empleado para calcular la tasa varió de 86 a 101 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

Linfoma de la zona marginal

La seguridad de BRUKINSA se evaluó en 88 pacientes con MZL con tratamiento previo en dos estudios clínicos de un solo grupo, BGB-3111-214 y BGB-3111-AU-003. En los estudios, se requirió un recuento absoluto de neutrófilos de $\geq 1 \times 10^9/l$, un recuento plaquetario de ≥ 50 o $\geq 75 \times 10^9/l$ y una función hepática adecuada, y se excluyó a los pacientes que necesitaran un inhibidor o inductor potentes de CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día (97 %) o 320 mg una vez al día (3 %). La mediana de la edad en ambos estudios combinados fue de 70 años (rango: 37 a 95), el 52 % eran hombres, el 64 % era caucásico y el 19 % era asiático. La mayoría de los pacientes (92 %) tenían un estado de actividad según el ECOG de 0 o 1. El ochenta por ciento recibió BRUKINSA

durante 6 meses o más, y el 67 % recibió tratamiento durante más de un año.

Se produjeron dos reacciones adversas mortales (2,3 %) en los 30 días siguientes a la última dosis de BRUKINSA, incluidos infarto de miocardio y una muerte relacionada con la covid-19.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 40 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron pirexia (8 %) y neumonía (7 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión del tratamiento en el 6 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 2,3 % y la interrupción de la dosis en el 34 %. La principal causa de modificación de la dosis fueron las infecciones respiratorias (13 %).

En la Tabla 9, se presenta una selección de reacciones adversas de los estudios BGB-3111-214 y BGB-3111-AU-003.

Tabla 9: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con MZL que recibieron BRUKINSA

| Aparato o sistema | Reacción adversa | BRUKINSA (N = 88) | |
|--|--|----------------------|-----------------|
| | | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | Infección de vías respiratorias altas ^a | 26 | 3,4 |
| | Infección urinaria ^b | 11 | 2,3 |
| | Neumonía ^{c,d} | 10 | 6 |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea ^e | 25 | 3,4 |
| | Dolor abdominal ^f | 14 | 2,3 |
| | Náuseas | 13 | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Hematoma ^g | 24 | 0 |
| | Erupción ^h | 21 | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor musculoesquelético ⁱ | 27 | 1,1 |
| Trastornos vasculares | Hemorragia ^j | 23 | 1,1 |
| Trastornos generales | Fatiga ^k | 21 | 2,3 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos ^l | 10 | 0 |

^a Infección de vías respiratorias altas incluye infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, amigdalitis, rinitis, infección viral de vías respiratorias altas.

^b Infección urinaria incluye infección urinaria, cistitis, infección urinaria por *Escherichia coli*, pielonefritis, cistitis.

^c Neumonía incluye neumonía por SARS-CoV-2, neumonía, aspergilosis

broncopulmonar, infección de vías respiratorias bajas, neumonía organizada.

^d Incluye 2 muertes por neumonía por SARS-CoV-2.

^e Diarrea incluye diarrea y diarrea hemorrágica.

^f Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, molestia abdominal.

^g Hematoma incluye contusión, equimosis, mayor tendencia a la formación de hematomas, contusión posterior a un procedimiento.

^h Erupción incluye erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema, reacción de fotosensibilidad, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis seborreica.

ⁱ Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en una extremidad, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, molestia musculoesquelética, dolor de cuello.

^j Hemorragia incluye epistaxis, hematuria, hemorragia hemorroidal, hematoma, hemoptisis, hemorragia conjuntival, diarrea hemorrágica, hemorragia en las vías urinarias, hemorragia bucal, hematoma pulmonar, hematoma subcutáneo, hemorragia gingival, melena, hemorragia digestiva alta.

^k Fatiga incluye fatiga, letargo, astenia.

^l Tos incluye tos y tos productiva.

Las reacciones adversas de interés clínico que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron neuropatía periférica, segundas neoplasias primarias, mareos, edema, cefalea, petequias, púrpura y fibrilación o aleteo auricular.

En la Tabla 10, se presenta una selección de anomalías de laboratorio.

Tabla 10: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con MZL.

| Anomalía de laboratorio ^a | BRUKINSA | |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | |
| Disminución de los neutrófilos | 43 | 15 |
| Disminución de las plaquetas | 33 | 10 |
| Disminución de los linfocitos | 32 | 8 |
| Disminución de la hemoglobina | 26 | 6 |
| Anomalías químicas | | |
| Aumento de la glucosa | 54 | 4,6 |
| Aumento de la creatinina | 34 | 1,1 |
| Disminución del fosfato | 27 | 2,3 |
| Disminución del calcio | 23 | 0 |
| Aumento de ALT | 22 | 1,1 |

^a El denominador empleado para calcular la tasa varió de 87 a 88 según el

número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a BRUKINSA (160 mg dos veces al día) en 675 pacientes con CLL de dos estudios clínicos aleatorizados y controlados. El estudio requería que los pacientes no fueran aptos para recibir tratamiento con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), definidos como sujetos de ≥ 65 años, o de 18 a < 65 años ya sea con un puntaje total en la Escala de valoración acumulativa de enfermedades (*Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) de > 6 , depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min o antecedentes de infecciones serias o frecuentes. El estudio excluyó a los pacientes con valores de AST o ALT equivalentes a ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad (ULN) o bilirrubina igual a ≥ 3 veces (ULN), y a los pacientes que necesitaran un inhibidor o inductor potentes de CYP3A.

SEQUOIA

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. Los pacientes sin eliminación parcial del cromosoma 17p13.1 (deleción del 17p) (cohorte 1) recibieron BRUKINSA 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 240) o bendamustina más rituximab (BR) durante 6 ciclos (n = 227). La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m²/día por vía intravenosa los primeros 2 días de cada ciclo, y el rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6.

Asimismo, en un grupo único no aleatorizado (cohorte 2), se evaluó la misma pauta de BRUKINSA en 111 pacientes con CLL/SLL y deleción del 17p que no habían recibido tratamiento previo.

Cohorte aleatorizada: CLL/SLL sin deleción del 17p y sin tratamiento previo

Entre los pacientes con CLL/SLL sin la deleción del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 62 % eran hombres, el 89 % era blanco, el 2 % era asiático y el 2 % era de raza negra. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían un estado de actividad según el ECOG de 0 o 1.

La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 26 meses, donde el 71 % se expuso durante más de 2 años.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA. Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron COVID-19, neumonía y segunda neoplasia primaria (cada evento en el 5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en 11 (4,6 %) pacientes, donde la principal causa de muerte fue COVID-19 (2,1 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión permanente de BRUKINSA en el 8 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 8 % y la interrupción de la dosis en el 46 %. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión permanente fueron segunda neoplasia maligna primaria y covid-19. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (COVID-19, neumonía) y hemorragia.

En la Tabla 11, se presenta una selección de reacciones adversas de esta cohorte aleatorizada.

Tabla 11: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL sin delección del 17p | | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | BRUKINSA (N = 240) | | BR (N = 227) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^a | 33 | 1,7 | 17 | 0,4 |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de las vías respiratorias altas ^b | 28 | 1,3 | 15 | 0,9 |
| Neumonía ^c | 13* | 5 | 8 [†] | 4 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hemorragia ^d | 27* | 4 | 4 | 0,4 |
| Hipertensión ^e | 14 | 7 | 5 | 2,6 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^f | 24 | 1,3 | 30 | 5 |
| Hematoma ^g | 24 | 0 | 2,6 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos ^e | 15 | 0 | 10 | 0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL sin delección del 17p | | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | BRUKINSA (N = 240) | | BR (N = 227) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Diarrea | 14 | 0,8 | 12 [†] | 0,9 |
| Estreñimiento | 10 | 0,4 | 18 | 0,0 |
| Náuseas | 10 | 0 | 33 | 1,3 |
| Trastornos generales | | | | |
| Fatiga ^h | 14 | 1,3 | 21 | 1,8 |
| Neoplasias | | | | |
| Segunda neoplasia primaria ⁱ | 13* | 6 | 1,3 | 0,4 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Cefalea ^e | 12 | 0 | 8 | 0 |
| Mareos ^j | 11 | 0,8 | 5 | 0 |

* Incluye 3 desenlaces mortales.

† Incluye 2 desenlaces mortales.

^a Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, molestia musculoesquelética, dolor óseo.

^b Infección de vías respiratorias altas: infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión en las vías respiratorias altas, laringitis, amigdalitis e inflamación de las vías respiratorias altas, y términos relacionados.

^c Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, como tipos específicos de infecciones.

^d Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

^e Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

^f Erupción: erupción, dermatitis, erupción medicamentosa y términos relacionados.

^g Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

^h Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

ⁱ Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (por ejemplo, pulmonares, renales, genitourinarios, de mama, ováricos y rectales) y leucemia mieloide crónica.

^j Mareos: mareos y vértigo.

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron covid-19 (9 %), edema (8 %), dolor abdominal (8 %), infección

urinaria (7 %) y fibrilación o aleteo auricular (3,3 %).

En la Tabla 12, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 12: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Anomalía de laboratorio ^a | BRUKINSA | | BR | |
|--|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de los neutrófilos | 37 | 15 | 80 | 53 |
| Disminución de la hemoglobina | 29 | 2,5 | 66 | 8 |
| Disminución de las plaquetas | 27 | 1,7 | 61 | 11 |
| Aumento de los leucocitos | 21 ^b | 21 | 0,4 | 0,4 |
| Anomalías químicas | | | | |
| Aumento de la glucosa ^c | 55 | 7 | 67 | 10 |
| Aumento de la creatinina | 22 | 0,8 | 18 | 0,4 |
| Aumento del magnesio | 22 | 0 | 14 | 0,4 |
| Aumento de la alanina aminotransferasa | 21 | 2,1 | 23 | 2,2 |

^a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 239 en el grupo de BRUKINSA y de 227 en el grupo de BR, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

^b Los linfocitos aumentaron un 15 %.

^c Sin ayunar.

Cohorte de un solo grupo: CLL/SLL con delección del 17p y sin tratamiento previo

En 111 pacientes con CLL/SLL y delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70, el 71 % eran hombres, el 95 % era blanco y el 1 % era asiático. La mayoría de los pacientes (87 %) tenían un estado de actividad según el ECOG de 0 o 1. La mediana de la duración de la exposición a BRUKINSA fue de 30 meses.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 3 (2,7 %) pacientes, incluidas neumonía, insuficiencia renal y disección aórtica (cada una en 1 paciente).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41 % de los pacientes tratados con BRUKINSA. Las reacciones adversas serias que se informaron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron neumonía (8 %) y segunda neoplasia primaria

(7 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión del tratamiento en el 5 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 5 % y la interrupción de la dosis en el 51 %. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron neumonía, neutropenia, segunda neoplasia maligna primaria y diarrea.

En la Tabla 13, se presenta una selección de las reacciones adversas de esta cohorte.

Tabla 13: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL y deleción del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL con deleción del 17p | |
|--|------------------------------|-----------------|
| | BRUKINSA (N = 111) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | | |
| Infección de vías respiratorias altas ^a | 38 | 0,0 |
| Neumonía ^b | 20* | 8 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^c | 38 | 2,7 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Erupción ^d | 28 | 0,0 |
| Hematoma ^c | 26 | 0,9 |
| Trastornos vasculares | | |
| Hemorragia ^f | 28 | 4,5 |
| Hipertensión ^g | 11 | 5,4 |
| Neoplasias | | |
| Segunda neoplasia primaria ^h | 22 [†] | 6 |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea | 18 | 0,9 |
| Náuseas | 16 | 0,0 |
| Estreñimiento | 15 | 0,0 |
| Dolor abdominal ^g | 12 | 1,8 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |
| Tos ^g | 18 | 0,0 |
| Disnea ^g | 13 | 0,0 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | |

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | CLL/SLL con delección del 17p | |
|---|-------------------------------|-----------------|
| | BRUKINSA (N = 111) | |
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Fatiga ⁱ | 14 | 0,9 |
| Trastornos del sistema nervioso | | |
| Cefalea | 11 | 1,8 |

* Incluye 1 desenlace mortal.

† Incluye cáncer de piel distinto del melanoma en el 13 %.

^a Infección de vías respiratorias altas: infección de vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión en las vías respiratorias altas, inflamación de las vías respiratorias altas, infección viral de las vías respiratorias altas y términos relacionados.

^b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas y términos relacionados, como tipos específicos de infecciones.

^c Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor óseo.

^d Erupción: erupción, dermatitis, erupción cutánea toxica y términos relacionados.

^e Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

^f Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

^g Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

^h Segunda neoplasia primaria: incluye cáncer de piel distinto de melanoma, tumores sólidos malignos (por ejemplo, de vejiga, pulmonares, renales, de mama, de próstata, ováricos, pélvicos y de la uretra) y melanoma maligno.

ⁱ Fatiga: fatiga, astenia y letargo.

Las reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA en esta cohorte incluyeron infección urinaria (8 %), edema (7 %), fibrilación o aleteo auricular (4,5 %) y covid-19 (3,6 %).

En la Tabla 14, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 14: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes con CLL/SLL y delección del 17p sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Anomalía de laboratorio ^a | BRUKINSA | |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | |
| Disminución de los neutrófilos | 42 | 19 ^b |
| Disminución de la hemoglobina | 26 | 3,6 |
| Disminución de las plaquetas | 23 | 0,9 |
| Anomalías químicas | | |
| Aumento de la glucosa ^c | 52 | 6 |
| Aumento del magnesio | 31 | 0 |
| Aumento de la creatinina | 27 | 0,9 |

^a El denominador empleado para calcular la tasa varió de 110 a 111 según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al tratamiento. Los grados se basan en los criterios CTCAE del NCI.

^b Grado 4, 9 %.

^c Sin ayunar.

ALPINE

La seguridad de BRUKINSA como monoterapia se evaluó en pacientes con CLL/SLL, que habían recibido tratamiento previo, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. En ALPINE, 324 pacientes recibieron BRUKINSA como monoterapia, 160 mg por vía oral dos veces al día, y 324 pacientes recibieron ibrutinib como monoterapia, 420 mg por vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En ALPINE, la mediana de la duración de la exposición fue de 24 meses para BRUKINSA. Las reacciones adversas que provocaron la muerte en el grupo de BRUKINSA se produjeron en 24 (7 %) pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la muerte y se produjeron en el >1 % de los pacientes fueron neumonía (2,8 %) e infección por SARS-CoV-2 (1,9 %).

Ciento cuatro pacientes del grupo de BRUKINSA (32 %) informaron ≥ 1 reacción adversa seria. Las reacciones adversas serias que se produjeron en el ≥ 5 % de los pacientes fueron neumonía (10 %), covid-19 (7 %) y segundas neoplasias primarias (5 %).

Las reacciones adversas motivaron la suspensión del tratamiento en el 13 % de los pacientes, la reducción de la dosis en el 11 % y la interrupción de la dosis en el 42 %. La principal causa de suspensión del tratamiento fue neumonía. Las principales causas de la modificación de la dosis (≥ 5 % de todos los pacientes) fueron infecciones respiratorias (covid-19, neumonía) y neutropenia.

En la Tabla 15, se presenta una selección de las reacciones adversas de ALPINE.

Tabla 15: Reacciones adversas que se produjeron en el ≥ 10 % de los pacientes con CLL/SLL en recaída o refractarios que recibieron BRUKINSA en ALPINE

| Órgano, aparato o sistema Término preferente | BRUKINSA (N = 324) | | Ibrutinib (N = 324) | |
|---|----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Infecciones e infestaciones | | | | |
| Infección de vías respiratorias altas ^a | 27 | 1,2 | 22 | 1,2 |
| Neumonía ^b | 18* | 9 | 19 [†] | 11 |
| COVID-19 ^c | 14* | 7 | 10 [†] | 4,6 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 26 | 0,6 | 28 | 0,6 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hemorragia ^e | 24* | 2,5 | 26 [†] | 3,7 |
| Hipertensión ^f | 19 | 13 | 20 | 13 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción ^g | 20 | 1,2 | 21 | 0,9 |
| Hematoma ^h | 16 | 0,0 | 14 | 0,0 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 14 | 1,5 | 22 | 0,9 |
| Trastornos generales | | | | |
| Fatiga ⁱ | 13 | 0,9 | 14 | 0,9 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos ^f | 11 | 0,3 | 11 | 0,0 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Mareos ^f | 10 | 0,0 | 7 | 0,0 |

* Incluye desenlaces mortales: neumonía (9 pacientes), covid-19 (8 pacientes) y hemorragia (1 paciente).

[†] Incluye desenlaces mortales: neumonía (10 pacientes), covid-19 (9 pacientes) y hemorragia (2 pacientes).

^a Infección de vías respiratorias altas: infección de vías respiratorias altas, sinusitis, faringitis, rinitis, nasofaringitis, laringitis, amigdalitis y términos relacionados.

^b Neumonía: neumonía, neumonía por SARS-CoV-2, infección de las vías respiratorias bajas, infiltración pulmonar y términos relacionados, como

tipos específicos de infecciones.

^c Covid-19: covid-19, neumonía por SARS-CoV-2, síndrome pos-COVID-19 aguda, prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva.

^d Dolor musculoesquelético: dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor óseo y molestia musculoesquelética.

^e Hemorragia: todos los términos que comprenden hematoma, hemorragia, hemorrágico y términos relacionados que indiquen sangrado.

^f Incluye múltiples términos similares de reacción adversa.

^g Erupción: erupción, dermatitis y términos relacionados.

^h Hematoma: todos los términos que comprendan moretones, hematomas, contusión o equimosis.

ⁱ Fatiga: astenia, fatiga, letargo.

Las reacciones adversas de interés clínico que se produjeron en el <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección urinaria (9 %), arritmia supraventricular (9 %) que incluyó fibrilación o aleteo auricular (4,6 %), dolor abdominal (8 %), cefalea (8 %), prurito (6,2 %), estreñimiento (5,9 %) y edema (4,6 %).

En la Tabla 16, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de ALPINE.

Tabla 16: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes que recibieron BRUKINSA en ALPINE

| Anomalía de laboratorio ^a | BRUKINSA | | Ibrutinib | |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grado 3 o 4 (%) |
| Anomalías hematológicas | | | | |
| Disminución de los neutrófilos | 43 | 15 | 33 | 16 |
| Disminución de la hemoglobina | 28 | 4 | 32 | 3,7 |
| Aumento de los linfocitos | 24 | 19 | 26 | 19 |
| Disminución de las plaquetas | 22 | 4 | 24 | 3,4 |
| Anomalías químicas | | | | |
| Aumento de la glucosa | 52 | 5 | 29 | 2,8 |
| Aumento de la creatinina | 26 | 0,0 | 23 | 0,0 |
| Disminución del fosfato | 21 | 2,5 | 13 | 2,2 |
| Disminución del calcio | 21 | 0,6 | 29 | 0,0 |

^a El denominador empleado para calcular la tasa fue de 321 en el grupo de BRUKINSA, y varió de 320 a 321 en el grupo de ibrutinib, según el número de pacientes con un valor inicial y, al menos, un valor posterior al

tratamiento. Los grados se basan en los criterios CTCAE del NCI.

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) 4509-7100/7367, 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 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 de ellos 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 del Índice pronóstico internacional de linfoma de células del manto (MIPI) fue de riesgo bajo en el 58 %, intermedio en el 29 % y alto 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 17: 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

Macroglobulinemia de Waldenström

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio ASPEN [NCT03053440], un estudio aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, abierto, para comparar BRUKINSA e ibrutinib en pacientes con WM con la mutación L265P de *MYD88* (*MYD88^{MUT}*). Los pacientes de la cohorte 1 (n = 201) fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir BRUKINSA 160 mg dos veces al día o ibrutinib 420 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según la cantidad de tratamientos previos (0 o 1-3 o >3) y el estado de *CXCR4* (presencia o ausencia de una mutación de tipo WHIM, determinada según el ensayo de Sanger).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta, definida como una respuesta PR o mejor según la evaluación del Comité de Revisión Independiente (*Independent Review Committee*, IRC) sobre la base de los criterios de respuesta estándar del grupo de consenso del Sexto Taller Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström (*International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*, IWWM). Un criterio de valoración adicional de la eficacia fue la duración de la respuesta (DOR).

La mediana de la edad fue 70 años (rango: 38 a 90) y el 68 % de los pacientes eran hombres. De los participantes incluidos, el 2 % era asiático, el 91 % era blanco y el 7 % era de raza desconocida. El grado de actividad según el ECOG fue de 0 o 1 en el 93 % de los pacientes al inicio, y el 7 % tenía un grado de actividad inicial según el ECOG de 2. En total, el 82 % tenía enfermedad en recaída/refractaria (R/R), donde el 85 % había recibido previamente alquilantes y el 91 % había recibido tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20. La mediana de la cantidad de tratamientos previos en los pacientes con enfermedad en recaída/refractaria fue de 1 (rango: 1 a 8). En total, 91 (45 %) pacientes tenían WM con un puntaje alto según el Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*, IPSS).

El estudio no alcanzó el nivel de significación estadística con respecto al criterio de valoración de la eficacia predefinido de respuesta CR + VGPR [respuesta parcial muy buena] superior según la evaluación del IRC, evaluada primero en los pacientes con enfermedad R/R en el estudio ASPEN.

En la Tabla 1, se muestran las tasas de respuesta en el estudio ASPEN según la evaluación del IRC.

Tabla 1: Tasa de respuesta y duración de la respuesta según la evaluación del IRC en el estudio ASPEN

| Categoría de la respuesta | Criterios estándar del IWWM-6 ^a | | Criterios modificados del IWWM-6 ^b | |
|---|--|------------------------|---|------------------------|
| | BRUKINSA (N = 102) | Ibrutinib (N = 99) | BRUKINSA (N = 102) | Ibrutinib (N = 99) |
| Tasa de respuesta (CR+VGPR+PR), (%) | 79 (77,5) | 77 (77,8) | 79 (77,5) | 77 (77,8) |
| IC del 95 % (%) ^c | (68,1, 85,1) | (68,3, 85,5) | (68,1, 85,1) | (68,3, 85,5) |
| Respuesta completa (CR) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Respuesta parcial muy buena (VGPR) | 16 (15,7) | 7 (7,1) | 29 (28,4) | 19 (19,2) |
| Respuesta parcial (PR), (%) | 63 (61,8) | 70 (70,7) | 50 (49,0) | 58 (58,6) |
| Duración de la respuesta (DOR), ausencia de eventos a los 12 meses (IC del 95 %) ^d | 94,4 % (85,8, 97,9) | 87,9 % (77,0, 93,8) | 94,4 % (85,8, 97,9) | 87,9 % (77,0, 93,8) |

^a Los criterios del IWWM-6 (Owen *et al.*, 2013) requieren la resolución completa de la enfermedad extramedular (*extramedullary disease*, EMD), si estaba presente al inicio, para la determinación de la VGPR.

^b Los criterios modificados del IWWM-6 (Treon, 2015) requieren una reducción de la EMD, si estaba presente al inicio, para la determinación de la VGPR.

^c Intervalo de confianza del 95 % bilateral de Clopper-Pearson.

^d Se calculó con el método de Kaplan-Meier, y los IC del 95 % se calcularon con el método de Brookmeyer y Crowley.

Cohorte 2 del estudio ASPEN

En la cohorte 2, se incluyeron pacientes con WM con *MYD88* natural (*MYD88^{WT}*) o estado de mutación de *MYD88* desconocido (N = 26 y 2, respectivamente), quienes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día. La mediana de la edad fue 72 años (rango: 39 a 87), y el 43 % tenía >75 años, el 50 % era de sexo masculino, el 96 % era blanco y en el 4 % no se informó la raza (raza desconocida). El 86 % de los pacientes tenían un grado de actividad inicial según el ECOG de 0 o 1, y el 14 % tenía un grado de actividad inicial de 2. Veintitrés de los 28 pacientes de la cohorte 2 tenían enfermedad en recaída o refractaria.

En la cohorte 2, se observó una respuesta (CR+VGPR+PR) evaluada por el IRC según los criterios del IWWM-6 o los criterios modificados del IWWM-6 en el 50 % (13 de 26 pacientes con respuesta evaluable; IC del 95 %: 29,9, 70,1).

Linfoma de la zona marginal

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio BGB-3111-214 [NCT03846427], un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo, con 66 pacientes con MZL que habían recibido, al menos, un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20. BRUKINSA se administró por vía oral en una dosis de 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 70 años (rango: 37 a 85); el 55 % eran hombres; el 38 % tenía MZL extraganglionar, el 38 % ganglionar, el 18 % esplénico y el 6 % tenía un subtipo desconocido. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue de 2 (rango: 1 a 6), donde el 27 % tenía 3 o más líneas de tratamiento sistémico; el 88 % había recibido quimioterapia con rituximab; y el 32 % tenía enfermedad refractaria al momento de ingresar en el estudio.

La eficacia de BRUKINSA también se evaluó en el estudio BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo que incluyó a 20 pacientes con MZL que habían recibido tratamiento previo (el 45 % con MZL extraganglionar, el 25 % ganglionar, el 30 % esplénico). 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 la edad fue de 70 años (rango: 52 a 85); el 50 % de los participantes eran hombres. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue de 2 (rango: 1 a 5), donde el 20 % tenía 3 o más líneas de tratamiento sistémico; el 95 % había recibido quimioterapia con rituximab.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta global (ORR) y la duración de la

respuesta fue evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC) de acuerdo con los criterios de Lugano de 2014 (Tabla 19).

Tabla 2: Resultados de eficacia según el IRC en los pacientes con MZL

| Parámetro | Estudio BGB-3111-214 (N = 66) | Estudio BGB-3111-AU-003 (N = 20) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Tasa de respuesta global (basada en TC)^a | | |
| ORR, n (IC del 95 %, %) | 37 (56 %) (43, 68) | 16 (80 %) (56, 94) |
| CR, n | 13 (20 %) | 4 (20 %) |
| PR, n | 24 (36 %) | 12 (60 %) |
| Tiempo hasta la respuesta | | |
| Mediana (rango), meses | 2,9 (1,8, 11,1) | 2,9 (2,6, 23,1) |
| Duración de la respuesta^b | | |
| Mediana de la DoR (IC del 95 %), meses | NE (NE, NE) | NE (8,4, NE) |
| Tasa a los 12 meses (IC del 95 %) | 85 % (67, 93) | 72 % (40, 88) |

ORR: tasa de respuesta global, CR: respuesta completa, PR: respuesta parcial, DoR: duración de la respuesta, IC: intervalo de confianza, NE: no estimable

^a Según los criterios de Lugano de 2014 basados en la exploración por tomografía computarizada (TC). Las PET-FDG no se tuvieron en cuenta para la evaluación de la respuesta.

^b Según el cálculo de Kaplan-Meier. La mediana calculada del seguimiento de la duración de la respuesta fue de 8,3 meses para el estudio BGB-3111-214 y de 31,4 meses para el estudio BGB-3111-AU-003.

En el estudio BGB-3111-214, la ORR, con preferencia por la PET-TC de estar disponible (55 pacientes, el resto se evaluó mediante TC), fue del 67 % (IC del 95 %: 54, 78) con una tasa de CR del 26 %.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

La eficacia de BRUKINSA en los pacientes con CLL/SLL se evaluó en dos estudios controlados y aleatorizados.

SEQUOIA

La eficacia de BRUKINSA en los pacientes con CLL/SLL sin tratamiento previo se evaluó en un estudio abierto multicéntrico (SEQUOIA; NCT0333633). El estudio requería que los pacientes no fueran aptos para recibir tratamiento con FCR, definidos ya sea como sujetos de ≥ 65 años, o sujetos de 18 a < 65 años con un puntaje total en la Escala de valoración

acumulativa de enfermedades (CIRS) de >6, depuración de creatinina de 30 a 69 ml/min o antecedentes de infección seria o recurrente. Los pacientes sin delección del 17p (del 17p) fueron aleatorizados para recibir ya sea BRUKINSA 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 241) o bendamustina más rituximab (BR) durante 6 ciclos (n = 238). La bendamustina se administró en dosis de 90 mg/m²/día por vía intravenosa los primeros 2 días de cada ciclo, y el rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y de 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2 a 6 donde los ciclos fueron de 28 días. La aleatorización se estratificó por edad, estadio de Binet, estado de mutación de la cadena pesada de la región variable de la inmunoglobulina (*immunoglobulin variable region heavy chain, IGHV*) y región geográfica.

Asimismo, en una cohorte no aleatorizada, se evaluó la misma pauta de BRUKINSA en 110 pacientes con CLL/SLL y del 17p que no habían recibido tratamiento previo.

Los datos de eficacia se resumen según la cohorte.

Cohorte aleatorizada: CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo

En la cohorte aleatorizada de pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p que no habían recibido tratamiento previo, la mediana de la edad fue de 70 años; el 62 % eran hombres; el 89 % era blanco; el 3 % era asiático, y el 1 % era de raza negra. El cincuenta y tres por ciento de los pacientes no tenían mutación del gen *IGHV* y el 29 % tenía un estadio C de Binet. Las características iniciales fueron similares en general entre los grupos de tratamiento.

La eficacia en esta cohorte se basó en la supervivencia sin progresión evaluada por un comité IRC. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 20 y la Figura 1.

Tabla 3: Resultados de eficacia según el IRC en pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA (cohorte aleatorizada)

| Parámetro ^a | CLL/SLL sin del 17p | |
|-------------------------------------|-----------------------|--|
| | BRUKINSA (N = 241) | Bendamustina + rituximab (N = 238) |
| Supervivencia sin progresión | | |
| Número de eventos, n | 36 (15 %) | 71 (30 %) |
| Progresión de la enfermedad | 27 (11 %) | 59 (25 %) |
| Muerte | 9 (3,7 %) | 12 (5 %) |

| Parámetro ^a | CLL/SLL sin del 17p | |
|---|-----------------------|--|
| | BRUKINSA (N = 241) | Bendamustina + rituximab (N = 238) |
| Mediana de la PFS (IC del 95 %), meses ^b | NE (NE, NE) | 33,7 (28,1, NE) |
| HR (IC del 95 %) ^c | 0,42 (0,28, 0,63) | |
| Valor de p^d | <0,0001 | |
| Tasa de respuesta global^e | | |
| ORR, n (%) | 225 (93) | 203 (85) |
| IC del 95 %, % | (89, 96) | (80, 90) |
| CR, n (%) | 16 (7) | 36 (15) |
| nPR, n (%) | 3 (1,2) | 14 (6) |
| PR, n (%) | 206 (85) | 153 (64) |

IC = intervalo de confianza, CR = respuesta completa, CRi = respuesta completa con recuperación hematopoyética incompleta, HR = cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*), NE = no estimable, nPR = respuesta parcial nodular, ORR = tasa de respuesta global, PFS = supervivencia sin progresión, PR = respuesta parcial.

^a La eficacia se evaluó según las pautas de 2008 del Taller Internacional sobre la Leucemia Linfocítica Crónica (*International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, iwCLL*) y los criterios de Lugano de 2014 para el SLL.

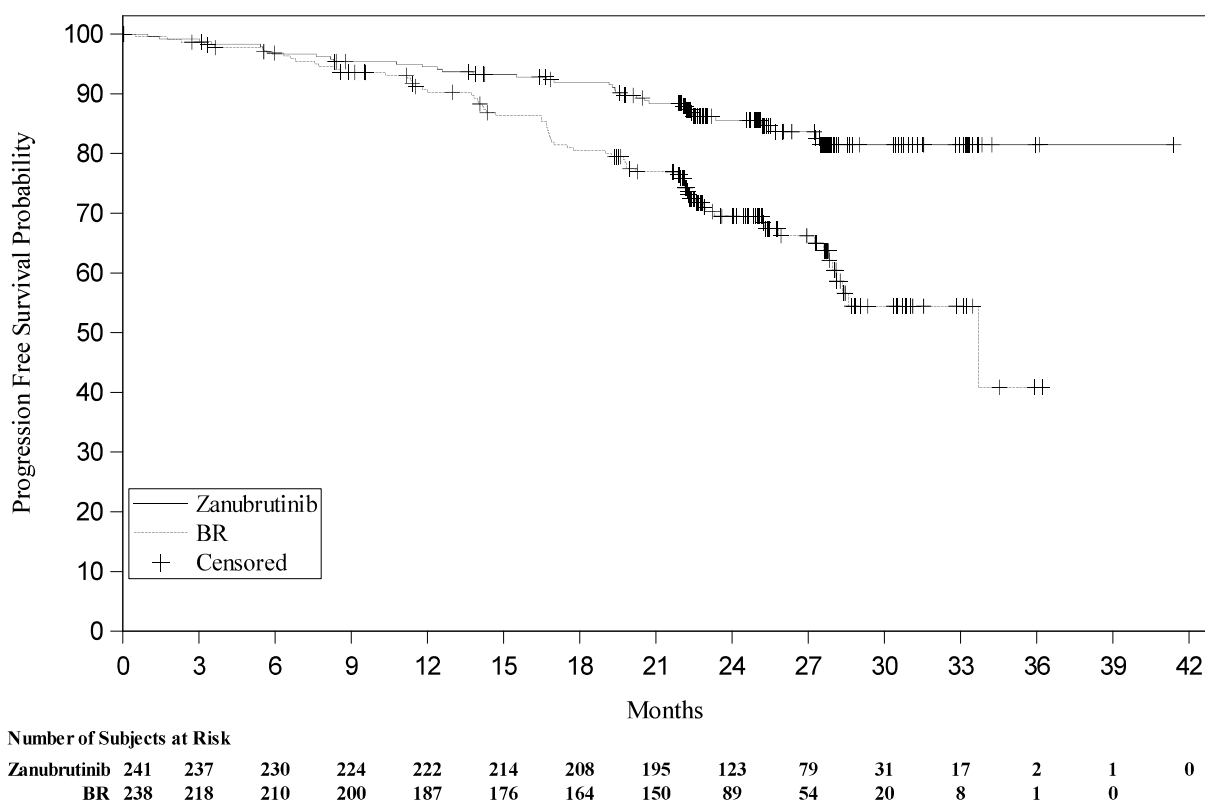
^b Según el cálculo de Kaplan-Meier. La mediana estimada del tiempo de seguimiento de la PFS fue de 25,0 meses.

^c Según un modelo de regresión de Cox estratificado con bendamustina + rituximab como grupo de referencia.

^d Según una prueba de rango logarítmico estratificada, con un nivel de significación bilateral de 0,0372.

^e Definida como CR, CRi, PR y nPR. Ningún paciente tuvo una CRi como mejor respuesta.

Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por un IRC en pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA



Progression-free survival probability: probabilidad de supervivencia sin progresión; *censored*: censurado; *months*: meses; *number of subjects at risk*: número de sujetos en riesgo.

Al momento del análisis, se disponía de datos inmaduros de supervivencia global. Con una mediana estimada del seguimiento de 25,7 meses, la mediana de la supervivencia global no se había alcanzado en ningún grupo, y menos del 7 % de los pacientes tuvieron un evento.

Cohorte de un solo grupo: CLL/SLL con delección del 17p y sin tratamiento previo

En esta cohorte, 110 pacientes con CLL/SLL con delección del 17p confirmada de manera central y sin tratamiento previo recibieron dosis de BRUKINSA de 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 70, el 71 % eran hombres, el 95 % era blanco y el 1 % era asiático. El sesenta por ciento de los pacientes no tenían mutación del gen *IGHV* y el 35 % tenía un estadio C de Binet.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta evaluadas por un IRC. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 21.

Tabla 4: Resultados de eficacia según el IRC en pacientes con CLL/SLL con delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA

| Parámetro ^a | CLL/SLL con del 17p N = 110 |
|---|--------------------------------|
| Tasa de respuesta global^b | |
| ORR, n (%) | 97 (88) |
| (IC del 95 %, %) | (81, 94) |
| CR, n (%) | 7 (6) |
| nPR, n (%) | 2 (1,8) |
| PR, n (%) | 88 (80) |
| Tiempo hasta la respuesta | |
| Mediana (rango), meses | 2,9 (1,9 a 13,9) |
| Duración de la respuesta | |
| Mediana de la DOR (IC del 95 %), ^c meses | NE (NE, NE) |
| Rango, meses | (5,6 a 35,9+) |
| Tasa a los 12 meses, % (IC del 95 %) ^c | 96 (89, 98) |
| Tasa a los 18 meses, % (IC del 95 %) ^c | 95 (88, 98) |

DOR = duración de la respuesta. El signo + indica una observación censurada.

^a La eficacia se evaluó según las pautas de 2008 del iwCLL y los criterios de Lugano para el SLL.

^b Definida como CR, CRi, PR y nPR. Ningún paciente tuvo una CRi como mejor respuesta.

^c Cálculo de Kaplan-Meier. La mediana estimada del tiempo de seguimiento de la DOR fue de 25,1 meses.

ALPINE

La eficacia de BRUKINSA en los pacientes con CLL/SLL en recaída o refractarios se evaluó en ALPINE, un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico y con control activo (NCT03734016). En el estudio, se incluyeron 652 pacientes con CLL/SLL en recaída o refractarios después de, al menos, 1 tratamiento sistémico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ya sea BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día por vía oral (n = 327) o ibrutinib en dosis de 420 mg una vez al día por vía oral (n = 325), cada uno administrado hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó según la edad, la región geográfica, la

resistencia al último tratamiento y la delección del 17p/estado de mutación de *TP53*.

Las características iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento. En general, la mediana de la edad fue de 67 años, el 68 % eran hombres, el 81 % era blanco, el 14 % era asiático y el 1 % era de raza negra. El cuarenta y tres por ciento tenía un estadio avanzado, el 73 % no tenía mutación del gen *IGHV* y el 23 % tenía delección del 17p o mutación de *TP53*. Los pacientes tenían una mediana de una línea de tratamiento previa (rango: 1-8), el 18 % de los pacientes tenían ≥ 3 líneas de tratamiento previas, el 78 % había recibido quimioinmunoterapia y el 2,3 % había recibido un inhibidor de BCL2.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta determinadas por un IRC. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 22.

Tabla 5: Resultados de eficacia según un IRC en los pacientes con CLL/SLL en recaída/refractarios en ALPINE

| Resultado ^a | Zanubrutinib (N = 327) | Ibrutinib (N = 325) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| Tasa de respuesta global^b | | |
| ORR, n (%) | 263 (80) | 237 (73) |
| (IC del 95 %, %) | (76, 85) | (68, 78) |
| CR, n (%) | 13 (4,0) | 8 (2,5) |
| nPR, n (%) | 1 (0,3) | 0 (0) |
| PR, n (%) | 249 (76) | 229 (70) |
| Cociente de la tasa de respuesta (IC del 95 %) ^c | 1,10 (1,01, 1,20) | |
| Valor de <i>p</i> bilateral ^d | 0,0264 | |
| Tiempo hasta la respuesta | | |
| Mediana (rango), meses | 5,5 (2,6 a 22,1) | 5,6 (2,3 a 19,8) |
| Duración de la respuesta | | |
| Mediana de la DOR (IC del 95 %) ^e | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) |
| Rango, meses | (1,4 a 30,4+) | (1,9+ a 30,8+) |
| Tasa a los 12 meses, % (IC del 95 %) ^e | 92 (87, 95) | 86 (80, 91) |

IC = intervalo de confianza, CR = respuesta completa, CRi = respuesta completa con recuperación hematopoyética incompleta, DOR = duración de la respuesta, HR = cociente de riesgos instantáneos, NE = no estimable, nPR = respuesta parcial nodular, ORR = tasa de respuesta global, PR = respuesta parcial. El signo + indica una observación censurada.

^a La eficacia se basó en las pautas de 2008 del iwCLL para la CLL y los criterios de Lugano para el SLL.

- ^b Definida como CR + CRi + nPR + PR. Ningún paciente tuvo una CRi como mejor respuesta.
- ^c Cálculo estratificado según los factores de estratificación de la aleatorización.
- ^d Se usó un nivel de significación bilateral de 0,0469 para la prueba de superioridad de la ORR.
- ^e Según el cálculo de Kaplan-Meier. La mediana estimada del tiempo de seguimiento de la DOR fue de 14,1 meses.

Al momento del análisis, se disponía de datos inmaduros de supervivencia global. Con una mediana estimada del seguimiento de 24,7 meses, la mediana de la supervivencia global no se había alcanzado en ningún grupo y el 11 % de los pacientes tuvieron un evento.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Se les debe recomendar a los pacientes que lean el prospecto de Información para Pacientes.

Hemorragia

Se les debe indicar a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas de sangrado grave. Se les debe informar también que es posible que sea necesario interrumpir BRUKINSA antes de una cirugía o intervención mayor.

Infecciones

Se les debe indicar a los pacientes que notifiquen los signos o síntomas indicativos de infección.

Citopenias

Se les debe informar a los pacientes que necesitarán análisis de sangre periódicos para verificar los recuentos sanguíneos durante el tratamiento con BRUKINSA.

Segundas neoplasias primarias

Se les debe informar a los pacientes que se han notificado otras neoplasias malignas en los pacientes que recibieron tratamiento con BRUKINSA, incluidos cáncer de piel y otros tumores sólidos. Se les debe indicar a los pacientes que usen protección solar y se sometan a un monitoreo para detectar la aparición de otro cáncer.

Arritmia cardíaca

Se les debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier signo de palpitaciones, ligero aturdimiento, mareo, desmayo, falta de aire y molestias en el pecho.

Toxicidad embriofetal

Se les debe informar a las mujeres sobre el riesgo para el feto y se les debe indicar que usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 1 semana después de la última dosis de BRUKINSA. También se les debe informar a los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil que deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BRUKINSA y durante 1 semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Lactancia

Se les debe indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante 2 semanas después de la última dosis.

Instrucciones de administración

BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se les debe informar a los pacientes que las cápsulas de BRUKINSA se deben tragar enteras con un vaso de agua, y que no se deben abrir, romper ni masticar.

Dosis omitida

Se les debe indicar 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 cronograma habitual el día siguiente.

Interacciones medicamentosas

Se les debe indicar a los pacientes que informen a sus médicos sobre todos los medicamentos concomitantes que tomen, incluidos los medicamentos de venta libre, las vitaminas y los productos a base de plantas medicinales.

SOBREDOSIFICACIÓN

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE 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°: 59.773

TITULAR BeiGene Switzerland GmbH
Aeschenvorstadt 4, 4051 Basel, VISCHER AG, Suiza

REPRESENTANTE: 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, LLC, 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: / /



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-133783068- MONTE VERDE -prospectos - Certificado N59.773.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.22 19:25:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.22 19:25:20 -03:00