

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRUKINSA CÁPSULAS 80 mg

BRUKINSA

Zanubrutinib

Cápsulas 80 mg – Vía Oral

Industria Estadounidense
VENTA BAJO RECETA SIMPLE

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Brukinsa contiene:

Zanubrutinib 80 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Gelatina, Dióxido de titanio, Barniz de goma laca, Óxido de hierro negro, Propilenglicol, Hidróxido de amonio.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton.

Clasificación ATC:

L01EL03.

INDICACIONES

Linfoma de Células del 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,

Página 1 de 50

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°20762/23 para el producto REG. ISP N° F-26255/21

CL--2300864

un tratamiento previo.

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

Macroglobulinemia de Waldenström

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

Linfoma de Zona Marginal

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de zona marginal (marginal zone lymphoma, MZL) recidivante o refractario que han recibido, al menos, un régimen basado en anti-CD20.

Esta indicación se autorizó en virtud de una aprobación acelerada, basada en la tasa de respuesta global [ver Estudios clínicos]. La continuidad de la aprobación de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y la descripción del beneficio clínico en un estudio de confirmación.

Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas

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

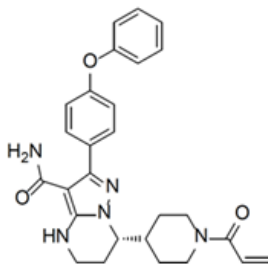
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

BRUKINSA (zanubrutinib) es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK). La fórmula empírica de zanubrutinib es $C_{27}H_{29}N_5O_3$ y el nombre químico es (S)-7-(1-acriloilpiperidina-4-il)-2-(4fenoxifenilo)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxamida.

Zanubrutinib es un polvo blanco a blanquecino, con un pH de 7,8 en disolución saturada. La solubilidad acuosa de zanubrutinib es pH dependiente, desde muy ligeramente soluble a prácticamente insoluble.

El peso molecular de zanubrutinib es 471,55 Daltons.

Zanubrutinib tiene la siguiente estructura:



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

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Ocupación de BTK en PBMC y ganglios linfáticos

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

Electrofisiología Cardíaca

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

Farmacocinética

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

La media geométrica (%CV) del AUC diario de zanubrutinib en estado estable es 2.099 (42%) ng·h/mL después de 160 mg dos veces al día y 1.917 (59%) ng·h/mL después de 320 mg una vez al día. La media geométrica (%CV) de la $C_{\text{máx}}$ de zanubrutinib en estado estable es 295 (55%) ng/mL después de la administración de 160 mg dos veces al día y 537 (55%) ng/mL después de la administración de 320 mg una vez al día.

Absorción

La mediana del $t_{\text{máx}}$ de zanubrutinib es de 2 horas.

Efecto de los Alimentos

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

Distribución

La media geométrica (%CV) del volumen de distribución aparente (V_z/F) de zanubrutinib es 537 (73%) L. La unión a las proteínas plasmáticas de zanubrutinib es aproximadamente 94% y la relación sangre-plasma es 0,7 a 0,8.

Eliminación

La media de la vida media ($t_{1/2}$) de zanubrutinib es aproximadamente 2 a 4 horas

después de una única administración oral de zanubrutinib de 160 mg o 320 mg. La media geométrica (%CV) del aclaramiento oral aparente (CL/F) de zanubrutinib es 128 (58%) L/h.

Metabolismo

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

Excreción

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

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanubrutinib basado en edad (19 a 90 años), sexo, raza (asiática, caucásica y otras), peso corporal (36 a 144 kg) o insuficiencia renal leve, moderada o severa (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 15 mL/min estimada por Cockcroft-Gault). Se desconoce el efecto de la diálisis sobre la farmacocinética de zanubrutinib.

Insuficiencia Hepática

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

Estudios de Interacción Medicamentosa

Estudios clínicos y Enfoques Basados en Modelo

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

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

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

Inductores de CYP3A: la coadministración de múltiples dosis de rifampicina (inductor potente de CYP3A) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en 92% y el AUC en 93 %. 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 múltiples dosis de efavirenz (inductor moderado de CYP3A) disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en 58 % y el AUC en 60 %.

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

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

Otros sustratos de CYP: no se observaron diferencias clínicamente significativas con la farmacocinética de warfarina (sustrato de CYP2C9) cuando se coadministró con zanubrutinib.

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

con zanubrutinib.

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

Estudios in vitro

Enzimas de CYP: zanubrutinib es un inductor de CYP2B6 y CYP2C8.

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

Estudios Clínicos

Linfoma de células del manto

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio BGB-3111-206 [NCT03206970], un estudio fase 2, abierto, multicéntrico, con un solo grupo de 86 pacientes previamente tratados con MCL que habían recibido, al menos, un tratamiento previo. BRUKINSA se administró por vía oral en una dosis de 160 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad de los pacientes fue 60,5 años (rango: 34 a 75) y la mayoría eran hombres (78%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el ingreso al estudio fue 30 meses (rango: 3 a 102) y la mediana del número de tratamientos previos fue 2 (rango: 1 a 4). Los regímenes previos más comunes fueron los basados en CHOP (91%) seguidos los basados en rituximab (74%). La mayoría de los pacientes tenían afectación extraganglionar (71%) y enfermedad refractaria (52%). La variante blastoide de MCL estaba presente en 14% de los pacientes. El puntaje MIPI fue bajo en 58%, intermedio en 29% y de alto riesgo en 13%.

La eficacia de BRUKINSA también se evaluó en el estudio BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], un estudio fase 1/2, abierto, de escalamiento de dosis, global, multicéntrico, con un solo grupo de neoplasias malignas de linfocitos B incluyendo 32 pacientes con MCL previamente tratados con BRUKINSA. Se administró BRUKINSA por vía oral en dosis de 160 mg dos veces al día o 320

Página 7 de 50

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°20762/23 para el producto REG. ISP N° F-26255/21

CL--2300864

mg una vez al día. La mediana de edad de los pacientes con MCL previamente tratados fue 70 años (rango: 42 a 86) y 38 % de los pacientes tenían ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (69%) y caucásicos (78%). El puntaje MIPI fue bajo en 28%, intermedio en 41% y de alto riesgo en 31%.

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

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

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

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

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

Macroglobulinemia de Waldenström

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio ASPEN [NCT03053440], un estudio abierto, aleatorizado, control activo, que compara BRUKINSA e ibrutinib en pacientes con WM con la mutación MYD88 L265P (*MYD88^{MUT}*). Los pacientes de la cohorte 1 (n = 201) fueron aleatorizados 1:1 para recibir BRUKINSA 160 mg dos veces al día o ibrutinib 420 mg una vez al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por número de terapias previas (0 versus 1-3 versus >3) y el status CXCR4 (presencia o ausencia de una mutación tipo WHIM, medida por ensayo de Sanger).

El principal resultado de eficacia fue la tasa de respuesta, definida como PR o mejor según la evaluación del IRC basado en los criterios del consenso de respuesta estándar del Workshop Internacional sobre criterios de Macroglobulinemia de Waldenström (IWWM)-6. Una medida de resultado de eficacia adicional fue duración de respuesta (DOR).

La mediana de edad fue 70 años (rango: 38 a 90) y 68 % eran hombres. De aquellos reclutados, 2 % eran asiáticos, 91 % eran blancos y 7 % eran de raza desconocida. El performance status ECOG de 0 o 1 estaba presente en 93 % de los pacientes en estado basal, y 7 % tenía un performance status ECOG en estado basal de 2. Un total de 82 % tenían enfermedad en recaída/refractaria con 85 % que habían recibido previamente agentes alquilantes y 91 % terapia previa con anti-CD20. La mediana del número de tratamientos previos en aquellos con enfermedad en recaída/refractaria fue 1 (rango: 1 a 8). Un total de 91 (45 %) pacientes tenían WM con puntaje alto según el Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional (*International Prognostic Scoring System*, IPSS).

El estudio no cumplió significancia estadística para el resultado de eficacia pre-especificado de CR + VGPR superior según la evaluación del IRC, testado primero en pacientes con enfermedad R/R en el estudio ASPEN.

En la Tabla 3, se muestran las tasas de respuesta en el estudio ASPEN según la evaluación del IRC.

Tabla 3: Tasa de Respuesta y Duración de Respuesta basado en el IRC en el estudio ASPEN

Categoría de respuesta	IWWM-6 ^a Estándar		IWWM-6 ^b Modificado	
	BRUKINSA (N = 102)	lbrutinib (N = 99)	BRUKINSA (N = 102)	lbrutinib (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 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 (Trean, 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.

ASPEN Cohorte 2

La cohorte 2, reclutó pacientes con WM con MYD88 wildtype (*MYD88^{WT}*) o con mutación de MYD88 desconocida (N = 26 y 2, respectivamente), y recibieron BRUKINSA 160 mg dos veces al día. La mediana de edad fue 72 años (rango: 39 a 87), con 43 % >75 años, 50 % eran hombres, 96 % eran blancos y 4 % no reportados (raza desconocida). 86 % de los pacientes tenían un performance status ECOG en estado basal 0 o 1, y 14 % tenían un performance status en estado basal de 2. Veintitrés de los 28 pacientes en la cohorte 2 tenían enfermedad en recaída o refractaria.

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

Linfoma de Zona Marginal

La eficacia de BRUKINSA se evaluó en el estudio BGB-3111-214 [NCT03846427], un estudio abierto, multicéntrico, de brazo único que evaluó 66 pacientes con MZL que recibieron, al menos, un tratamiento previo basado en anti-CD20. BRUKINSA se administró por vía oral en una dosis de 160 mg dos veces al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue 70 años (rango: 37 a 85); 55 % eran hombres; 38 % tenían MZL extraganglionar, 38 % tenían MZL ganglionar, 18 % esplénico y 6 % tenían un subtipo no conocido. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue 2 (rango: 1 a 6), con 27 % que tenían 3 o más líneas de tratamiento sistémico; 88 % tenían quimioterapia previa basada en rituximab; 32 % tenían enfermedad refractaria al ingreso al estudio.

La eficacia de BRUKINSA también se evaluó en el estudio BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], un estudio abierto, multicéntrico, de brazo único que incluyó 20 pacientes con MZL previamente tratados (45% tenían MZL extraganglionar, 25 % ganglionar, 30 % esplénico). BRUKINSA se administró por vía oral en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. La mediana de edad fue 70 años (rango: 52 a 85); 50 % eran hombres. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue 2 (rango: 1 a 5), con 20 % que tenían 3 o más líneas de tratamiento sistémico; 95 % tenía quimioterapia previa basada en rituximab.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta global (ORR) y duración de respuesta evaluado por un Comité de Revisión Independiente (IRC) utilizando los criterios Lugano de 2014 (ver Tabla 4)

Tabla 4: Resultados de eficacia según el IRC en pacientes con MZL

Parámetro	Estudio BGB-3111-214 (N = 66)	Estudio BGB-3111-AU-003 (N = 20)
Tasa de Respuesta Global (basada en CT) ^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 a Respuesta		
Mediana (rango), meses	2,9 (1,8, 11,1)	2,9 (2,6, 23,1)
Duración de Respuesta ^b		
Mediana 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 respuesta, IC: intervalo de confianza, NE: no estimable.

^a Según los criterios Lugano basados en CT de 2014. No se consideraron PET-FDG scans para la evaluación de esta respuesta.

^b Basado en estimación de Kaplan-Meier. La mediana estimada de seguimiento para DoR fue 8,3 meses para el estudio BGB-3111-214 y 31,4 meses para el estudio BGB-3111-AU-003.

En el estudio BGB-3111-214, la ORR priorizando PET-CT cuando estaba disponible (55 pacientes, y el resto evaluado con CT) fue 67 % (IC 95 %: 54, 78) con una tasa de CR de 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 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 % eran blancos; el 3 % eran asiáticos, y el 1 % eran 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 5 y la Figura 1.

Tabla 51: 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 libre de progresión		
Número de eventos, n	36 (15 %)	71 (30 %)
Progresión de la enfermedad	27 (11 %)	59 (25 %)
Muerte	9 (3,7 %)	12 (5 %)
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 <i>p</i> ^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 libre de 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.

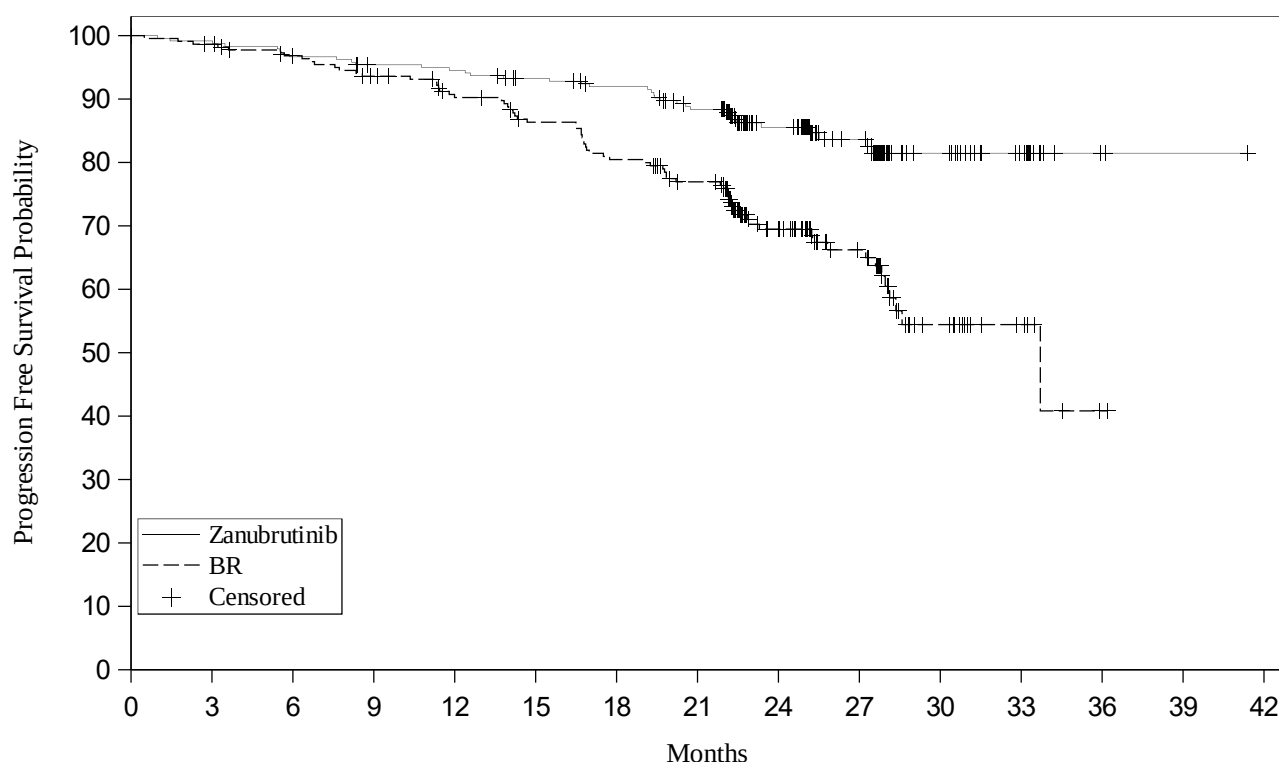
^b Según el cálculo de Kaplan-Meier. La mediana estimada del tiempo de seguimiento de la PFS fue de 25,0 meses.

^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 libre de progresión evaluada por un IRC en pacientes con CLL/SLL sin delección del 17p y sin tratamiento previo en SEQUOIA



Number of Subjects at Risk													
Zanubrutinib	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2
BR	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1
													0

Progression-free survival probability: probabilidad de supervivencia libre de 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 toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 70, el 71 % eran hombres, el 95 % eran blancos y el 1 % eran asiáticos. 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 6.

Tabla 6: 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 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 % eran blancos, el 14 % eran asiáticos y el 1 % eran 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 7.

Tabla 7: 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

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

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

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

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

Modificaciones de dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 8 [ver Interacciones medicamentosas].

Tabla 8: Modificaciones de dosificación para el uso con inhibidores o inductores de CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosificación recomendada de BRUKINSA (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Inhibidor potente de CYP3A	80 mg una vez al día Interrumpir la administración de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inhibidor moderado de CYP3A	80 mg dos veces al día Modificar la dosis de acuerdo a lo recomendado para reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inductor potente de CYP3A	Evitar el uso concomitante.
Inductor moderado de CYP3A	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.

Después de la discontinuación de un inhibidor de CYP3A, o del inductor moderado de CYP3A4, retomar la dosis previa de BRUKINSA [ver Posología y modo de administración e Interacciones medicamentosas].

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de dosificación de BRUKINSA para reacciones adversas Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 9:

Tabla 9: Modificación recomendada de dosificación por reacción adversa

Reacción Adversa	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosificación (Dosis de inicio: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Toxicidades hematológicas [ver Advertencias y precauciones]		
Neutropenia febril Grado 3 o Grado 4 Reducción de la cifra de plaquetas a 25.000-50.000/mm ³ con sangrado considerable Reducción de la cifra de neutrófilos a <500/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos) Reducción de la cifra de plaquetas a <25.000/mm ³ (durante más de 10 días consecutivos)	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día.
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día.
	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA
Toxicidades no hematológicas [ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas]		
Toxicidades no hematológicas graves o 'potencialmente mortales' ^a	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. ^a

Reacción Adversa	Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de dosificación (Dosis de inicio: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
Toxicidades hematológicas [ver Advertencias y precauciones]		
	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día.
	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la toxicidad se ha resuelto al Grado 1 o inferior o al estado basal: reanudar la administración con 80 mg una vez al día.
	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

^a Evaluar el beneficio/riesgo antes de reanudar tratamiento con la misma dosis para una toxicidad no hematológica Grado 4.

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

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos serios y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se informaron hemorragias Grado 3 o mayor, incluyendo hemorragia intracraneana y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en 3,6% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia en estudios clínicos, donde el 0,3 % de los pacientes fallecieron. Ocurrieron eventos de sangrado de cualquier grado, a excepción de púrpura y petequias, en 30% de los pacientes.

Han ocurrido eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento

concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA con medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

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

Infecciones

Han ocurrido infecciones (incluyendo infecciones bacterianas, virales o micóticas) e infecciones oportunistas serias y fatales en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratadas con BRUKINSA en monoterapia. Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en 24% de los pacientes, la más frecuente fue neumonía (11%), y las infecciones fueron mortales en el 2,9% de los pacientes. Han ocurrido infecciones debido a reactivación del virus de hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

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

Citopenias

Se han desarrollado citopenias Grado 3 o 4, incluyendo neutropenia (22%), trombocitopenia (8%) y anemia (7%) basado en análisis de laboratorio, en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia [ver Reacciones Adversas]. Ocurrió neutropenia Grado 4 en 11% de los pacientes y trombocitopenia Grado 4 en 2,8% de los pacientes.

Controlar los recuentos de sangre completos regularmente durante el tratamiento e interrumpir tratamiento, reducir la dosis o discontinuar tratamiento, según el caso [ver Posología y Modo de Administración]. Tratar usando factor de crecimiento o transfusiones, según sea necesario.

Segundas neoplasias malignas primarias

Han ocurrido segundas neoplasias malignas primarias, incluyendo carcinoma

no cutáneo, en 13% de los pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel distinto del melanoma, reportado en 7 % de los pacientes. Otras segundas neoplasias primarias incluyeron tumores sólidos malignos (5%), melanoma (1,2%) y neoplasias malignas hematológicas (0,5 %). Advertir a los pacientes que deben usar protección solar, y monitorear a los pacientes por el desarrollo de segundas neoplasias primarias.

Arritmias cardíacas

Se produjeron casos serios de arritmia cardíaca en los pacientes tratados con BRUKINSA. Han ocurrido fibrilación auricular y aleteo auricular en 3,7% de 1550 pacientes tratados con BRUKINSA en 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 tener un aumento del riesgo. Se informaron arritmias ventriculares de Grado 3 o superior en el 0,2 % de los pacientes.

Controlar signos y síntomas de arritmia cardíaca (p. ej., palpitaciones, mareos, síncope, disnea, molestias precordiales), tratarlos según corresponda y analizar los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con BRUKINSA (ver Posología y Modo de Administración).

Toxicidad embriofetal

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

Embarazo

Resumen del riesgo

Basado en hallazgos en animales, BRUKINSA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas como para evaluar un riesgo asociado al medicamento de malformaciones congénitas mayores, aborto espontáneo o desenlaces adversos para la madre o el feto. En estudios de reproducción animal, la administración oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca fetal en aproximadamente, 5 veces la exposición humana (ver Datos). Se debe aconsejar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

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

Datos

Datos en animales

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

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

dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

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

Lactancia

Resumen de riesgo

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

Mujeres y hombres en edad fértil

BRUKINSA puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver Uso en poblaciones específicas].

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 aconsejar a las pacientes de sexo femenino en edad fértil que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

Hombres

Se debe aconsejar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras

estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 1550 pacientes con MCL, MZL, WM y CLL/SLL, incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, 61% eran ≥ 65 años de edad, y 22 % eran ≥ 75 años de edad. 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 efectividad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ninguna modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa ($CL_{cr} \geq 15$ mL/min, estimada por Cockcroft-Gault). Controlar reacciones adversas de BRUKINSA en pacientes en diálisis [ver Farmacología clínica].

Insuficiencia hepática

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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con zanubrutinib.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Experiencia en estudios clínicos

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

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como un agente único 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 la duración de la exposición fue de 26 meses, el 80 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 12 meses, el 58 % de los pacientes se expusieron durante, al menos, 24 meses.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 30\%$), incluidas las anomalías de laboratorio, incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (42%), infección del tracto respiratorio superior (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 estudios clínicos de grupo único, BGB-3111-206 [NCT03206970] y BGB-3111-AU-003 [NCT02343120] [ver Estudios Clínicos]. La mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003 fue 62 años (rango: 34 a 86), 75% eran hombres, 75% eran asiáticos, 21 % eran blancos y 94 % tenían un performance status ECOG de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 4). El estudio BGB-3111-206, requirió un recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ independiente del apoyo con factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 2,5 \times$ el límite superior normal (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. En el estudio BGB-3111-AU-003, requirió un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ independiente del apoyo con factor de crecimiento, enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ el límite superior normal, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN. Ambos estudios requirieron un CLcr ≥ 30 mL/min. Ambos estudios excluyeron pacientes con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas previo, exposición a un inhibidor de BTK, infección conocida por VIH y evidencia serológica de infección por hepatitis B o hepatitis C activa y pacientes que requirieron inhibidores potentes de CYP3A o inductores potentes de CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. Entre los pacientes que recibían BRUKINSA, 79% estuvieron expuestos por 6 meses o más y 68% estuvieron expuestos por más de un año.

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

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

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

En la Tabla 10 se resumen las reacciones adversas en BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003.

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

Sistema Corporal	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=118)	
		Todos los grados %	Grado 3 o mayor %
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ^a	39	0
	Neumonía ^b	15	10 ^c
	Infección del tracto urinario	11	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash ^d	36	0
	Hematomas ^e	14	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	23	0,8
	Constipación	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 del mediastino	Tos	12	0

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye infección del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior.

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

Tabla 11: Anormalidades 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 (%)
Anormalidades hematológicas		
Disminución de neutrófilos	45	20
Linfocitosis ^b	41	16
Disminución de plaquetas	40	7
Disminución de la hemoglobina	27	6
Anormalidades químicas		
Aumento del ácido úrico en sangre	29	2,6
Aumento de ALT	28	0,9
Aumento de bilirrubina	24	0,9

^a Basado en 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 investigó en dos cohortes del estudio BGB-3111-302 (ASPEN). La cohorte 1 incluyó 199 pacientes con WM con mutación MYD88 (*MYD88^{MUT}*) que fueron aleatorizados y tratados ya sea con BRUKINSA (101 pacientes) o ibrutinib (98 pacientes). El estudio también incluyó un grupo no aleatorizado, cohorte 2, con 26 pacientes con WM con MYD88 wild type (*MYD88^{WT}*) y 2 pacientes con status MYD88 desconocido [ver Estudios clínicos].

Entre los pacientes que recibieron BRUKINSA, 93 % estuvo expuesto por 6 meses o más y 89 % estuvo expuesto por 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 70 años (45-87 años); 67 % eran hombres, 86 % eran blancos, 4 % eran asiáticos 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 72 años (39-87 años); 50 % eran hombres, 96 % eran blancos y en el 4 % no se informó la raza (raza desconocida).

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

Discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 2 % de los pacientes en la cohorte 1, e incluyeron hemorragia (1 paciente), neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos (1 paciente); en la cohorte 2, discontinuación permanente de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 7 % de los pacientes, e incluyeron hemorragia subdural (1 paciente) y diarrea (1 paciente).

Interrupciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrieron en el 32 % de los pacientes en la cohorte 1 y en el 29 % en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosificación en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia, vómitos, hemorragia, trombocitopenia y neumonía en la cohorte 1. Las reacciones adversas que llevaron a interrupción de la dosificación en >2 pacientes en la cohorte 2 incluyeron neumonía y pirexia.

Reducciones de dosis de BRUKINSA debido a una reacción adversa ocurrió en 11 % de los pacientes en la cohorte 1 y en 7 % en la cohorte 2. Las reacciones adversas que requirieron reducciones de dosis en >2 % de los pacientes incluyeron neutropenia en la cohorte 1. Reacciones adversas que llevaron a reducción de dosis ocurrieron en 2 pacientes en la cohorte 2 (cada uno con un evento: diarrea y neumonía). En la Tabla 12, se resumen las reacciones adversas en la cohorte 1 del estudio ASPEN.

Tabla 12: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) que ocurrieron en pacientes con WM que recibieron BRUKINSA en la Cohorte 1

Sistema corporal	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 tracto respiratorio superior ^a	44	0	40	2
	Neumonía ^b	12	4	26	10
	Infección del tracto urinario	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
	Rash ^c	29	0	32	0
	Prurito	11	1	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	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 del tracto respiratorio superior incluye infección de vías respiratorias altas, laringitis, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior, faringitis, infección por rinovirus, congestión del tracto respiratorio superior 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 Rash incluye todos los términos relacionados: erupción, erupción maculopapular, eritema, erupción eritematosa, exantema medicamentoso, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción prurítica, dermatitis, fotodermatitis, 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.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron BRUKINSA incluyeron infección localizada, fibrilación auricular o aleteo auricular, y hematuria.

En la Tabla 13, se resumen las anomalías de laboratorio del estudio ASPEN.

Tabla 13: Anomalías de laboratorio seleccionadas^a (≥ 20 %) que empeoraron desde el estado basal en 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 de bioquímica				
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 Basado en mediciones de laboratorio

^b El denominador empleado para calcular la tasa varió de 86 a 101 basado en el número de pacientes con un valor basal y, al menos, un valor post-tratamiento.

Linfoma de Zona Marginal

La seguridad de BRUKINSA se evaluó en 88 pacientes con MZL previamente tratado en dos estudios clínicos de brazo único, BGB-3111-214 y BGB-3111-AU-003 [ver Estudios clínicos]. Los estudios requerían un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas ≥ 50 o $\geq 75 \times 10^9/L$ y una función hepática adecuada, y excluyeron pacientes que requerían un inhibidor o inductor potente de CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA 160 mg dos veces al día (97 %) o 320 mg una vez al día (3 %). La mediana de edad en ambos

estudios combinados fue 70 años (rango: 37 a 95), 52 % eran hombres, 64 % eran caucásicos y 19 % eran asiáticos. La mayoría (92 %) de los pacientes tenían un performance status ECOG de 0 a 1. Ochenta por ciento recibió BRUKINSA por 6 meses o más, y 67 % recibió tratamiento por más de un año.

Dos reacciones adversas fatales (2,3 %) ocurrieron dentro de los 30 días desde la última dosis de BRUKINSA, incluyendo infarto al miocardio y una muerte relacionada con COVID-19.

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

Reacciones adversas que llevaron a discontinuación del tratamiento en 6 % de los pacientes, reducción de dosis en 2,3 % e interrupción de dosis en 34 %. La principal causa de modificación de dosis fue infección del tracto respiratorio (13 %).

En la Tabla 14, se resumen reacciones adversas seleccionadas en los estudios BGB-3111-214 y BGB-3111-AU-003.

Tabla 14: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10 % de los pacientes con MZL que recibieron BRUKINSA

Sistema corporal	Reacción adversa	BRUKINSA (N = 88)	
		Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	26	3,4
	Infección del tracto urinario ^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	Moretones ^g	24	0
	Rash ^h	21	0

Sistema corporal	Reacción adversa	BRUKINSA (N = 88)	
		Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	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 del tracto respiratorio superior incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, amigdalitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio superior.

^b Infección del tracto urinario 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 Rash 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.

Reacciones adversas clínicamente relevantes en <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 15 se resumen las anomalías de laboratorio seleccionadas.

Tabla 15: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 20 %) que empeoraron desde el estado basal en pacientes con MZL

Anomalía de laboratorio ^a	BRUKINSA	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Anomalías hematológicas		
Disminución de neutrófilos	43	15
Disminución de plaquetas	33	10
Disminución de linfocitos	32	8
Disminución de hemoglobina	26	6
Anomalías de bioquímica		
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 desde 87 a 88 basado en el número de pacientes con un valor basal 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 deleción 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 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 % eran blancos, el 2 % eran asiáticos y el 2 % eran de raza negra. La mayoría de los pacientes (93 %) tenían un performance status 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 que 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 16, se presenta una selección de reacciones adversas de esta cohorte aleatorizada.

Tabla 16: 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 tracto respiratorio superior ^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				
Rash ^f	24	1,3	30	5
Hematoma ^g	24	0	2,6	0

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 respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	15	0	10	0
Trastornos gastrointestinales				
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 resultados mortales.

† Incluye 2 resultados 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 del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión en las vías respiratorias altas, laringitis, amigdalitis e inflamación del tracto respiratorio superior, 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 Rash: 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 17, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 17: 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 % eran blancos y el 1 % eran asiáticos. La mayoría de los pacientes (87 %) tenían un performance status 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 que 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 18, se presenta una selección de las reacciones adversas de esta cohorte.

Tabla 18: 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 del tracto respiratorio superior ^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		
Rash ^d	28	0,0
Hematoma ^e	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

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

* Incluye 1 resultado mortal.

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

^a Infección del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis, rinitis, faringitis, congestión del tracto respiratorio superior, inflamación del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior s 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 Rash : 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 19, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de esta cohorte.

Tabla 19: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) 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 comunes de toxicidad para eventos adversos (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (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 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 (32 %) del grupo de BRUKINSA informaron ≥ 1 reacción adversa seria. Las reacciones adversas serias que se produjeron en el $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neumonía (10%), covid-19 (7 %) y segundas neoplasias primarias (5 %).

Las reacciones adversas que 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 20, se presenta una selección de las reacciones adversas de ALPINE.

Tabla 20: 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 del tracto respiratorio superior ^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				
Rash ^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

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 (%)
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 del tracto respiratorio superior: infección del tracto respiratorio superior, 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 post-COVID-19 agudo, 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 Rash: 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 21, se presenta una selección de anomalías de laboratorio de ALPINE.

Tabla 21: Anomalías de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) 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 comunes de toxicidad para eventos adversos (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*, CTCAE) del National Cancer Institute (NCI).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros fármacos sobre BRUKINSA

Tabla 22: Interacciones medicamentosas que afectan a zanubrutinib

Inhibidores de CYP3A moderados y potentes	
<i>Impacto clínico</i>	La coadministración con un inhibidor de CYP3A moderado o potente aumenta la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede aumentar el riesgo de toxicidades de BRUKINSA.
<i>Prevención o manejo</i>	Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A moderados o potentes [ver <i>Posología y modo de administración</i>].

Inductores de CYP3A moderados y potentes	
<i>Impacto clínico</i>	• La coadministración con un inductor de CYP3A moderado o potente disminuye la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i>], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.
<i>Prevención o manejo</i>	• Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores potentes de CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i>]. • Se debe evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados de CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i>]. Si estos inductores no se pueden evitar, la dosis de BRUKINSA se debe aumentar a 320 mg dos veces al día [ver <i>Posología y modo de administración</i>].

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

CONSERVACIÓN:

Conserve las cápsulas de BRUKINSA a temperatura ambiente inferior a 30°C. No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 120 cápsulas.

BRUKINSA viene en un frasco con seguridad para niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Hemorragia

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

Infecciones

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

Citopenias

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

Segundas neoplasias malignas primarias

Informar a los pacientes que se han reportado otras neoplasias malignas en pacientes que han sido tratados con BRUKINSA, incluyendo cáncer de piel y otros tumores sólidos. Se debe indicar a los pacientes que usen protección solar y tengan un monitoreo por desarrollo de otros cánceres [ver Advertencias y precauciones].

Arritmias cardíacas

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

Toxicidad embriofetal

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

Informar a los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil que deben

Página 48 de 50

Esta información es propiedad de Tecnofarma S.A. Su contenido está dirigido a profesionales prescriptores, se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, salvo autorización expresa del propietario y con consentimiento por escrito. Este documento ha sido preparado según lo aprobado por el ISP bajo Resolución Exenta RW N°20762/23 para el producto REG. ISP N° F-26255/21

CL--2300864

usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BRUKINSA y por al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA [ver Uso en poblaciones específicas].

Lactancia

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

Instrucciones de administración

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

Dosis omitida

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

Interacciones medicamentosas

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELABORADO EN:

Catalent CTS, 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 S.A. Ruta 8, Km 17500 Zonamérica, Montevideo, Uruguay

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DE LA REFERENCIA: Enero 2023

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN LOCAL: Febrero 2023

