

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRUKINSA cápsulas duras de 80 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 80 mg de zanubrutinib

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACEÚTICA

Cápsula dura.

Cápsula dura opaca de color blanco o blanquecino de 22 mm de longitud, con “ZANU 80” marcado en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BRUKINSA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia.

BRUKINSA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de la zona marginal (LZM) que han recibido al menos una terapia previa con anticuerpos anti-CD20.

BRUKINSA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con este medicamento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis diaria total recomendada de zanubrutinib es de 320 mg. La dosis diaria se puede tomar una vez al día (cuatro cápsulas de 80 mg) o dividir en dos dosis de 160 mg dos veces al día (dos cápsulas de 80 mg). El tratamiento con Brukinsa deberá continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis para las reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis de zanubrutinib recomendadas para las reacciones adversas de grado 3 o superior se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas para las reacciones adversas

Reacción adversa	Aparición de reacciones adversas	Modificación de la dosis (dosis inicial: 320 mg una vez al día o 160 mg dos veces al día)
Reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 Neutropenia febril de grado 3	Primera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 320 mg una vez al día o 160 mg dos veces al día
Trombocitopenia de grado 3 con hemorragia significativa Neutropenia de grado 4 (que dura >10 días consecutivos)	Segunda	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 160 mg una vez al día u 80 mg dos veces al día
Trombocitopenia de grado 4 (que dura >10 días consecutivos)	Tercera	Interrumpir BRUKINSA Una vez que la reacción adversa se ha resuelto a grado ≤ 1 o al valor inicial: reanudar a 80 mg una vez al día
	Cuarta	Suspender BRUKINSA

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

Modificaciones de la dosis para el tratamiento concomitante

Modificaciones de la dosis para su uso con inhibidores o inductores de CYP3A (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2):

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas cuando se coadministra con otros medicamentos

CYP3A	Fármaco coadministrado	Dosis recomendada
Inhibición	Inhibidor potente de CYP3A (p. ej., posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg una vez al día
	Inhibidor moderado de CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamilo, aprepitant, imatinib, zumo de pomelo, naranjas amargas)	80 mg dos veces al día
Inducción	Inductor potente de CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de san Juan)	Evitar el uso concomitante; considerar el uso de fármacos alternativos con una menor inducción de CYP3A
	Inductor moderado de CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina)	

Dosis omitida:

No debe tomarse una dosis doble para compensar una dosis omitida. Si una dosis no se toma a la hora prevista, la siguiente dosis debe tomarse según el horario normal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajustes específicos de la dosis para los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min, estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se dispone de datos limitados sobre pacientes con insuficiencia renal grave y NC (n = 12). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis deben ser objeto de revisión para la detección de reacciones adversas (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh de clase A) o moderada (Child-Pugh de clase B). En los estudios clínicos pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada recibieron tratamiento con BRUKINSA. La dosis recomendada de BRUKINSA en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh de clase C) es de 80 mg por vía oral dos veces al día. La seguridad de BRUKINSA no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe vigilar atentamente a estos pacientes para detectar la aparición de acontecimientos adversos de BRUKINSA (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRUKINSA en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

BRUKINSA es para uso oral. Las cápsulas duras pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua y que no abran, rompan ni mastiquen las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia

Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves y mortales en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se han notificado acontecimientos hemorrágicos de grado 3 y superior, que incluyen hemorragia intracraneal y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en los pacientes (ver sección 4.8). Se han producido acontecimientos hemorrágicos de cualquier grado, que incluyen púrpura y petequias, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. No se conoce bien el mecanismo de los acontecimientos hemorrágicos.

BRUKINSA puede aumentar el riesgo de hemorragia en los pacientes que reciben tratamientos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes y es necesario vigilar a los pacientes para detectar signos de hemorragia. Pueden precisarse modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas de grado 3 o superior según lo recomendado (ver sección 4.2). No se debe administrar de forma concomitante warfarina ni antagonistas de la vitamina K con BRUKINSA. Se debe controlar a los pacientes para la detección de signos y síntomas de hemorragia y vigilar los hemogramas completos. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario cuando se administra conjuntamente con BRUKINSA.

Infecciones

Se han producido infecciones mortales y no mortales (infecciones bacterianas, víricas, micóticas o sepsis) e infecciones oportunistas (p. ej., infecciones por el virus del herpes, criptocócicas, por *Aspergillus* y por *Pneumocystis jiroveci*) en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia. Se han producido infecciones de grado 3 o superior en los pacientes (ver sección 4.8). La infección de grado 3 o superior más frecuente fue la neumonía. También se han producido infecciones por reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). Antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA se

debe establecer el estado del VHB del paciente. Antes de iniciar tratamiento, se recomienda consultar a un médico experto en enfermedades hepáticas en el caso de pacientes con resultado positivo para el VHB o con serología positiva para la hepatitis B. Los pacientes deben controlarse y tratarse de acuerdo con los estándares médicos para prevenir la reactivación de la hepatitis B. Se debe considerar una profilaxis según la práctica habitual en los pacientes con un mayor riesgo de infecciones. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y tratarlos adecuadamente.

Citopenias

Se han notificado citopenias de grado 3 o 4, incluidas neutropenia, trombocitopenia y anemia basadas en mediciones analíticas, en pacientes tratados con BRUKINSA en monoterapia (ver sección 4.8). Se deben vigilar los hemogramas completos mensualmente durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, que incluyen carcinoma no cutáneo, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas de la piel). Se debe indicar a los pacientes que utilicen protección solar.

Fibrilación y aleteo auricular

Se ha producido fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA en monoterapia, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas. Se deben controlar y tratar adecuadamente los signos y síntomas de fibrilación auricular y aleteo auricular.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha notificado en casos infrecuentes con el tratamiento con zanubrutinib, especialmente en pacientes tratados por leucemia linfocítica crónica (LLC). Evaluar los riesgos pertinentes (p. ej., carga tumoral elevada o nivel de ácido úrico elevado) y tomar las medidas de precaución pertinentes. Controlar estrechamente a los pacientes y tratarlos adecuadamente.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con BRUKINSA (ver sección 4.6).

BRUKINSA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El zanubrutinib se metaboliza principalmente mediante la enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A).

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de zanubrutinib

El uso concomitante de BRUKINSA y medicamentos inhibidores potentes o moderados de CYP3A puede aumentar la exposición a zanubrutinib.

Inhibidores potentes de CYP3A

La administración concomitante de dosis múltiples de itraconazol (inhibidor potente de CYP3A) aumentó la $C_{máx}$ de zanubrutinib en 2,6 veces y la AUC en 3,8 veces en sujetos sanos.

En caso de que se deba utilizar un inhibidor potente de CYP3A (p. ej., posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), se debe reducir la dosis de BRUKINSA a 80 mg (una cápsula) durante el uso de inhibidor. Se debe vigilar al paciente de cerca para detectar toxicidad y seguir las directrices de modificación de la dosis según sea necesario (ver sección 4.2).

Inhibidores moderados de CYP3A

Las simulaciones farmacocinéticas de base fisiológica indican que la administración concomitante de dosis múltiples de un inhibidor moderado de CYP3A puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de zanubrutinib en 2 veces aproximadamente. En caso de que se deba utilizar un inhibidor moderado de CYP3A (p. ej., eritromicina, ciprofloxacino, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamilo, aprepitant, imatinib, zumo de pomelo, naranjas amargas), se debe reducir la dosis de BRUKINSA a 160 mg (dos cápsulas) durante el uso del inhibidor. Se debe vigilar al paciente de cerca para detectar toxicidad y seguir las directrices de modificación de la dosis según sea necesario (ver sección 4.2).

Inhibidores leves de CYP3A

Las simulaciones en condiciones de ayuno sugirieron que los inhibidores leves de CYP3A (p. ej., ciclosporina y fluvoxamina) pueden aumentar el AUC de zanubrutinib en <1,5 veces. No se precisan ajustes de la dosis en combinación con inhibidores leves. Se debe vigilar al paciente de cerca para detectar toxicidad y seguir las directrices de modificación de la dosis según sea necesario.

El pomelo y las naranjas amargas se deben consumir con precaución durante el tratamiento con BRUKINSA, ya que contienen inhibidores moderados de CYP3A (ver sección 4.2).

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de zanubrutinib

El uso concomitante de zanubrutinib e inductores potentes o moderados de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de zanubrutinib.

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de dosis múltiples de rifampina (inductor potente de CYP3A) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en un 92 % y el AUC en un 93 % en sujetos sanos. Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de CYP3A (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina, hierba de San Juan) e inductores moderados de CYP3A (p. ej., bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina) (ver sección 4.2). La administración conjunta de dosis múltiples de rifabutina (inductor moderado de CYP3A) redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de zanubrutinib en un 48 % y el AUC en un 44 % en sujetos sanos. Los inductores leves de CYP3A se pueden utilizar con precaución durante el tratamiento con BRUKINSA.

Fármacos reductores del ácido gástrico

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del zanubrutinib cuando se administra conjuntamente con fármacos reductores de ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de H₂).

Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas afecta el zanubrutinib

Zanubrutinib es un inductor leve de CYP3A y CYP2C19. El uso concomitante de zanubrutinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos que son sustratos.

Sustratos de CYP3A

La administración conjunta de dosis múltiples de zanubrutinib redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de midalozam (sustrato de CYP3A) en el 30 % y el AUC en el 47 %. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho

metabolizados a través de CYP3A (p. ej., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirólimus y tacrólimus) se deben utilizar con precaución, ya que el zanubrutinib puede reducir las exposiciones plasmáticas de estos medicamentos.

Sustratos de CYP2C19

La administración conjunta de dosis múltiples de zanubrutinib redujo la $C_{\text{máx}}$ de omeprazol (sustrato de CYP2C19) en el 20 % y AUC en el 36 %. Los medicamentos con índice terapéutico estrecho metabolizados a través de CYP2C19 (p. ej., S-mefentoína) se deben utilizar con precaución, ya que el zanubrutinib puede reducir las exposiciones plasmáticas de estos medicamentos.

Otros sustratos del CYP

No se observaron diferencias clínicamente significativas con la farmacocinética de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) cuando se administran conjuntamente con zanubrutinib.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores transportadores

La administración conjunta de dosis múltiples de zanubrutinib aumentó la $C_{\text{máx}}$ de digoxina (sustrato de la gp-P) en el 34 % y el AUC en el 11 %. No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la rosuvastatina (sustrato de BCRP) cuando se administra conjuntamente con zanubrutinib.

La administración conjunta de sustratos orales de P-gp con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina) se debe realizar con precaución, ya que el zanubrutinib puede aumentar sus concentraciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Sobre la base de los hallazgos en animales, BRUKINSA puede provocar daño fetal cuando se administra a embarazadas (*ver sección 5.3*). Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con BRUKINSA y hasta 1 mes después del fin del tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz mientras estén tomando BRUKINSA y hasta 1 mes después de interrumpir el tratamiento. Actualmente se desconoce si zanubrutinib reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales; por tanto, las mujeres que los utilicen deben añadir un método de barrera. Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento.

Embarazo

No debe utilizarse BRUKINSA durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de BRUKINSA en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (*ver sección 5.3*).

Lactancia

Se desconoce si el zanubrutinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna y no se llevaron a cabo estudios clínicos. No pueden excluirse los riesgos para los bebés alimentados con leche materna. Durante el tratamiento con BRUKINSA debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad

No se detectaron efectos en la fertilidad masculina o femenina en ratas, pero se observaron anomalías morfológicas en el esperma y aumento de las pérdidas posteriores a la implantación con 300 mg/kg/día (*ver sección 5.3*).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BRUKINSA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se ha notificado fatiga, mareos y astenia en algunos pacientes que tomaban BRUKINSA y esto debe tenerse en cuenta al evaluar la capacidad del paciente para conducir u operar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron infección de las vías respiratorias altas[§] (33 %), moretones[§] (30 %), neutropenia[§] (28 %), hemorragia/hematoma[§] (27 %), erupción cutánea[§] (23 %) y dolor musculoesquelético[§] (23 %) (tabla 3).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes (>5 %) fueron neutropenia[§] (19 %), neumonía[§] (9 %), hipertensión (7 %) y trombocitopenia[§] (6 %).

De los 1150 pacientes tratados con zanubrutinib, el 2,9 % de los pacientes suspendió el tratamiento debido a reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente que provocó la suspensión del tratamiento fue neumonía[§] (1,4 %). En el 5,7 % de los pacientes se produjeron reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de 1550 pacientes con neoplasias malignas de células B, incluyendo pacientes con leucemia linfocítica crónica (N = 938), macroglobulinemia de Waldenström (N = 249), linfoma de células del manto (N = 140), linfoma de la zona marginal (N = 93), linfoma folicular (N = 59) y otros tipos de neoplasias malignas de células B (N = 71) tratados con BRUKINSA en estudios clínicos con una mediana de la duración de la exposición de 22,95 meses.

A continuación se presentan las reacciones adversas de los pacientes tratados con BRUKINSA para las neoplasias malignas de células B por clasificación de órganos del sistema y grupo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 3: Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos en pacientes con neoplasias malignas de células B

SOC del MedDRA	Términos del MedDRA	Todos los grados*(%)	Grado 3 o superior (%)
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas [§]	Muy frecuentes (33)	2
	Neumonía ^{§#}	Muy frecuentes (18)	9
	Neumonía	Muy frecuentes (12)	7
	Infección de las vías respiratorias bajas	Frecuentes (5)	<1
	Infección urinaria	Muy frecuentes (12)	2
	Bronquitis	Frecuentes (4)	<1
	Reactivación de la hepatitis B	Raras (<1)	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [§]	Muy frecuentes (28)	19
	Neutropenia febril	Frecuentes (1)	1
	Trombocitopenia [§]	Muy frecuentes (16)	6
	Anemia [§]	Muy frecuentes (14)	5

Trastornos del sistema nervioso	Mareo [§]	Muy frecuentes (11)	<1
Trastornos cardiacos	Fibrilación y aleteo auriculares	Frecuentes (3)	1
Trastornos vasculares	Moretones [§]	Muy frecuentes (30)	<1
	Contusión	Muy frecuentes (18)	0
	Petequias	Frecuentes (7)	<1
	Púrpura	Frecuentes (5)	<1
	Equimosis	Frecuentes (2)	<1
	Hemorragia/Hematoma ^{§ #}	Muy frecuentes (27)	3
	Hematuria	Muy frecuentes (10)	<1
	Epistaxis	Frecuentes (7)	<1
	Hemorragia gastrointestinal	Raras (<1)	<1
	Hipertensión [§]	Muy frecuentes (13)	7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes (19)	<1
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (19)	2
	Estreñimiento	Muy frecuentes (12)	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea [§]	Muy frecuentes (23)	<1
	Prurito	Frecuentes (7)	<1
	Dermatitis exfoliativa general	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético [§]	Muy frecuentes (23)	2
	Artralgia	Muy frecuentes (13)	<1
	Dolor de espalda	Muy frecuentes (10)	<1
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga [§]	Muy frecuentes (16)	1
	Fatiga	Muy frecuentes (12)	1
	Astenia	Frecuentes (4)	<1
	Edema periférico	Frecuentes (7)	<1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral ^{§#}	Raras (<1)	<1
Exploraciones complementarias	Recuento absoluto de neutrófilos disminuido ^{†±}	Muy frecuentes (49)	21
	Plaquetas disminuidas ^{†±}	Muy frecuentes (36)	7
	Hemoglobina disminuida ^{†±}	Muy frecuentes (23)	4

* Los grados se evaluaron según los criterios de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common terminology (NCI-CTCAE), versión 4.03.

† Basado en las mediciones analíticas

± Los porcentajes se basan en el número de pacientes que tenían evaluaciones iniciales y al menos una posterior al inicio

§ Incluye varios términos de reacciones adversas

Incluye acontecimientos con desenlace mortal

Otra población especial

Pacientes de edad avanzada

De los 1550 pacientes tratados con BRUKINSA, el 61,3 % tenía 65 años o más. La incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 o superior fue ligeramente mayor entre los pacientes de edad avanzada tratados con zanubrutinib (60,3 % de los pacientes ≥65 años frente a 54,0 % de los

pacientes <65 años). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre los pacientes ≥ 65 años y más jóvenes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRUKINSA en niños y adolescentes menores de 18 años.

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 sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).*

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto específico para BRUKINSA. Los pacientes que sufran una sobredosis deben ser controlados de cerca y recibir el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, código ATC: L01EL03.

Mecanismo de acción

El zanubrutinib es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK). El zanubrutinib forma una unión covalente con un residuo de cisteína en el sitio activo de la BTK, lo que da lugar a la inhibición de la actividad de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor antigénico de linfocitos B (RBQ) y las vías receptoras de citocinas. En los linfocitos B, la señalización de la BTK se traduce en la activación de las vías necesarias para la proliferación, el tráfico, la quimiotaxis y la adhesión de los linfocitos B.

Efectos farmacodinámicos

Ocupación de la BTK en CMSP y biopsias de ganglios linfáticos

La mediana de la ocupación de la BTK en equilibrio dinámico en células mononucleares de sangre periférica se mantuvo en el 100 % más de 24 horas a una dosis diaria total de 320 mg en pacientes con neoplasias malignas de células B. La mediana de la ocupación de la BTK en los ganglios linfáticos fue de entre el 94 % y el 100 % después de la dosis recomendada.

Efecto en el intervalo QT/QTc y la electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada (320 mg una vez al día o 160 mg dos veces al día), no hubo efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc. A una dosis única 1,5 veces la dosis máxima recomendada (480 mg), el zanubrutinib no prolongó el intervalo QT a ningún grado clínicamente relevante (es decir, ≥ 10 ms).

Eficacia y seguridad clínicos

Pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La seguridad y la eficacia de BRUKINSA en la MW se evaluaron en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico que comparó el zanubrutinib y el ibrutinib (estudio ASPEN) en pacientes sin tratamiento previo con inhibidor de BTK. Los pacientes aptos tenían al menos 18 años de edad y un diagnóstico histológico clínico y confirmado de MW recidivante/resistente o sin tratamiento previo si el médico responsable del tratamiento los consideró inadecuados para los regímenes de quimioinmunoterapia habituales. Los pacientes tenían que cumplir al menos un criterio para el tratamiento de acuerdo con los criterios de consenso del Séptimo Grupo de Trabajo Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y tener enfermedad medible, definida por un nivel de IgM en suero >0,5 g/dl. Los pacientes con mutación MYD88 (MYD88^{MUT}) fueron asignados a la cohorte 1 (N = 201) y aleatorizados 1:1 para recibir zanubrutinib 160 mg dos veces al día (grupo A) o ibrutinib 420 mg una vez al día (grupo B) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los sujetos que presentaban MYD88 de tipo natural (MYD88^{WT}) en la secuenciación génica (según las estimaciones, aproximadamente el 10 % de los sujetos inscritos) fueron inscritos en la cohorte 2 (N = 28) y recibieron zanubrutinib 160 mg dos veces al día en un tercer grupo del estudio no aleatorizado (grupo C).

En la cohorte 1, (MYD88^{MUT}), la mediana de edad fue de 70 años (intervalo, 38 a 90 años), siendo el 71 % y el 60 % de los pacientes tratados con ibrutinib y zanubrutinib, respectivamente, >65 años. El 33 % de los pacientes del grupo de zanubrutinib y el 22 % de los de ibrutinib tenía >75 años. El 67 % era de sexo masculino y el 91 % era de raza blanca. Al inicio del estudio, el 44 % de los pacientes del grupo de ibrutinib y el 46 % de los pacientes del grupo de zanubrutinib tenía una puntuación alta en el Sistema Internacional de Puntuación de Pronósticos (IPSS). Ciento sesenta y cuatro pacientes presentaban enfermedad recidivante o resistente; la mediana del número de tratamientos previos era de 1 (intervalo, de 1 a 8).

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta completa (RC) o respuesta parcial muy buena (RPMB), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) con la adaptación de los criterios de respuesta actualizados en el Sexto IWWM. Los criterios de valoración secundarios para la cohorte 1 son la tasa de respuesta mayor (TRM), la duración de la respuesta, la tasa de RC o RPMB determinada por el investigador y la supervivencia sin progresión (SSP).

El análisis de la superioridad del criterio de valoración principal de la tasa de RPMB o RC precisó análisis en el conjunto de análisis con enfermedad recidivante/resistente antes del análisis en el conjunto de análisis por IT. La mediana del seguimiento fue de 19,4 meses.

En los pacientes con enfermedad recidivante/resistente, el 19,8 % y el 28,9 % alcanzaron RPMB o RC en los grupos de ibrutinib y zanubrutinib, respectivamente. El criterio de valoración principal de la eficacia no fue significativo en el conjunto de análisis con enfermedad recidivante/resistente (p bilateral = 0,1160). En la Tabla 4 se resumen las respuestas evaluadas por el CRI para el conjunto de análisis con enfermedad recidivante/resistente y por IT. Se observaron respuestas con zanubrutinib en los subgrupos, incluidos los pacientes con MYD88^{WT} (cohorte 2), que presentaron una RPMB o una RC del 26,9 % y una TRM del 50 %.

Tabla 4: Análisis principal de la respuesta de la enfermedad según un comité de revisión independiente (estudio ASPEN)

Categoría de respuesta	Recidivante/resistente		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Mediana del tiempo de seguimiento, meses (intervalo)	18,79 (0,5, 30,0)	18,73 (0,4, 28,7)	19,38 (0,5, 31,1)	19,47 (0,4, 31,2)
RC	0 (0,)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RPMB	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
RP	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Tasa de RPMB o RC, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)

Categoría de respuesta	Recidivante/resistente		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
IC del 95 % ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Diferencia de riesgos (%) ^b	10,7		10,2	
IC del 95 % ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
Valor de p ^c	0,1160			
TRM (RP o mejor), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
IC del 95 % ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Diferencia de riesgos (%) ^b	-3,5		-0,5	
IC del 95 %	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Duración de la respuesta mayor				
Tasa sin acontecimientos, % (IC del 95 %) ^d 18 meses	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Los porcentajes se basan en N.

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

^b Diferencia del riesgo común de Mantel-Haenszel con el intervalo de confianza del 95 % calculado mediante la aproximación normal y el error estándar de Sato mediante los factores de estratificación por el IRT (los estratos de CXCR4 WT y DESC están combinados) y el grupo de edad (≤ 65 y > 65). El ibrutinib es el grupo de referencia.

^c Basado en la prueba de CMH estratificada según los factores de estratificación por el IRT (los estratos de CXCR4 WT y DESC están combinados) y el grupo de edad (≤ 65 y > 65)

^d Las tasas sin acontecimientos se calculan mediante el método de Kaplan-Meier con IC del 95 % calculados mediante la fórmula de Greenwood.

A partir de un valor de corte de los datos actualizado, la tasa sin acontecimientos en la supervivencia sin progresión según la evaluación del investigador fue del 77,6 % frente al 84,9 % a los 30 meses (ibrutinib frente a zanubrutinib), con un cociente de riesgos instantáneos estimado de 0,734 (IC del 95 %: 0,380, 1,415).

Pacientes con linfoma de la zona marginal (LZM)

La eficacia de zanubrutinib se evaluó en un ensayo de fase II, abierto, multicéntrico y de un solo grupo de 68 pacientes con LZM que habían recibido al menos un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20. Veintiséis (38,2 %) pacientes presentaban LZM extraganglionar, 26 (38,2 %) LZM ganglionar, 12 (17,6 %) LZM esplénico y en 4 (6 %) pacientes se desconocía el subtipo. Se administró zanubrutinib por vía oral en una dosis de 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad de los pacientes era de 70 años (intervalo, de 37 a 95), y el 53 % eran varones. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial fue de 61,5 meses (intervalo, de 2,0 a 353,6). La mediana del número de tratamientos previos era de 2 (intervalo, de 1 a 6), y el 27,9 % de los pacientes habían recibido 3 líneas o más de terapia sistémica; el 98,5 % (n = 67) de los pacientes habían recibido quimioterapia con rituximab previa y el 85,3 % (n = 58) de los pacientes habían recibido tratamiento previo con fármacos alquilantes; el 5,9 % de los pacientes (n = 4) habían recibido un trasplante de células madre previo. Sesenta y tres (92,6 %) pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 o 1. Veintidós (32,4 %) pacientes mostraban enfermedad resistente al inicio del estudio.

La respuesta tumoral se evaluó según la clasificación de Lugano de 2014, y la variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global evaluada por un comité de revisión independiente (CRI).

Tabla 3. Resultados de eficacia en pacientes con LZM según un comité de revisión independiente

	Estudio BGB-3111-214 (N = 66)*
TRG (IC del 95 %)	68 % (55,6; 79,1)
RC	26 %
RP	42 %
Mediana de la DdR en meses (IC del 95 %)	NE (25,0; NE)
Tasa de DdR libre de acontecimientos ^b a los 24 meses, % (IC del 95 %)	72,9 (54,4; 84,9)
Mediana del seguimiento del estudio en meses (mín., máx.)	28,04 (1,64; 32,89)

a No se pudo evaluar la eficacia en dos pacientes del estudio BGB-3111-214 debido a la confirmación central de transformación del LZM en linfoma difuso de células B grandes.

b Las tasas libres de acontecimientos se calcularon con el método de Kaplan-Meier y los IC del 95 % correspondientes, con la fórmula de Greenwood.

TRG: tasa de respuesta global, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, DdR: duración de la respuesta, IC: intervalo de confianza, NE: no estimable.

En el estudio BGB-3111-214, la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 2,79 meses (intervalo, de 1,7 a 11,1 meses). Después de un tiempo de seguimiento de 28,04 meses de mediana (intervalo, de 1,64 a 32,89 meses), la mediana de la duración de la respuesta (DdR) evaluada por el CRI no se había alcanzado (IC del 95 %, de 25,0 meses a NE) y se estimó que en total el 72,9 % (IC del 95 %, de 54,4 a 84,9) de los pacientes con respuesta estaban libres de acontecimientos 24 meses después de la respuesta inicial.

Las tasas de respuesta global observadas fueron similares en los tres tipos diferentes de LZM (extraganglionar, ganglionar y esplénico).

Pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)

La eficacia de BRUKINSA en los pacientes con LLC se evaluó en dos ensayos controlados aleatorizados.

BGB-3111-304: Estudio internacional, de fase III, abierto y aleatorizado de zanubrutinib comparado con bendamustina más rituximab (BR) en pacientes con LLC no tratada previamente.

BGB-3111-304 es un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico y abierto con control activo de zanubrutinib en monoterapia y bendamustina en combinación con rituximab en 479 pacientes con LLC no tratada previamente sin delección 17p (del(17p)) (grupos A y B, cohorte 1). El grupo C de BGB-3111-304 (cohorte 2) es un ensayo multicéntrico de un solo grupo de zanubrutinib en monoterapia en 110 pacientes con LLC no tratada previamente con del(17p) confirmada centralmente.

Ambas cohortes incluyeron pacientes de 65 años o más, así como pacientes de entre 18 y 65 años que no eran aptos para quimioinmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

Por lo general, las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas entre el grupo A (zanubrutinib) y el grupo B (BR) de la cohorte 1. En ambos grupos, la mediana de la edad se situó en 70,0 años, con una proporción ligeramente superior de pacientes ≥ 75 años (26,1 %) en el grupo A en comparación con el grupo B (22,3 %) y una proporción ligeramente inferior de pacientes de 65-75 años (55,2 %) en el grupo A en comparación con el grupo B (58,4 %). En la cohorte 1, el 92,7 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG inicial de 0 o 1 (93,7 % en el grupo A y 91,6 % en el

grupo B). En la cohorte 2 (grupo C de zanubrutinib), el 87,3 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1.

Por lo general, las características demográficas e iniciales también estaban bien equilibradas entre el grupo A (zanubrutinib) y el grupo C (zanubrutinib) de la cohorte 2.

En la cohorte 1, la aleatorización se estratificó por edad (<65 edad frente a ≥65 años), el estadio de Binet (C frente a A o B), el estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) (mutada frente a no mutada) y región geográfica (América del Norte frente a Europa frente a Asia-Pacífico). Fueron aleatorizados 479 pacientes en total (grupo de análisis por intención de tratar [ITT]), 241 a monoterapia continua con zanubrutinib y 238 a 6 ciclos de tratamiento con bendamustina y rituximab (BR).

En cohorte 1, los pacientes del grupo A de zanubrutinib recibieron 160 mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. En el grupo B, los pacientes recibieron bendamustina a una dosis de 90 mg/m²/día los 2 primeros días de cada ciclo durante 6 ciclos y rituximab a una dosis de 375 mg/m² durante el día 1, y a una dosis de 500 mg/m² durante los ciclos 2-6. Cada ciclo de tratamiento consistió en 28 días aproximadamente. En la cohorte 2 (grupo C), los pacientes recibieron 160 mg de zanubrutinib dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En la cohorte 1, el criterio de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (SSP), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de respuesta global según la evaluación del CRI.

En la cohorte 1, la mediana de la duración del seguimiento de la SSP fue de 25,0 meses (intervalo: de 0,0 a 41,4). La tasa de SSP a los 24 meses se situó en el 85,5 % (IC del 95 %: 80,1 89,6) con zanubrutinib y en el 69,5 % (IC del 95 %: 62,4, 75,5) con BR. En la cohorte 2, la mediana de la duración del seguimiento de la SSP fue de 27,9 meses (intervalo: de 1,0 a 38,8) y la tasa de SSP a los 24 meses, de 88,9 % (IC del 95 %: 81,3, 93,6). La TRG evaluada por el CRI en la cohorte 2 fue del 90,0 % (IC del 95 %: 82,8, 94,9). La mediana del tiempo hasta una respuesta parcial o superior evaluada por el CRI fue de 2,89 meses (intervalo: 1,8, 14,2) y 2,86 meses (intervalo: 1,9, 13,9) en el grupo de zanubrutinib de la cohorte 1 y la cohorte 2, respectivamente.

Los resultados de la eficacia de la cohorte 1 se presentan en la Tabla . Las curvas de Kaplan-Meier de la SSP de ambos grupos de la cohorte 1 se muestran en la **Figura 1**.

Tabla 6: Resultados de la eficacia en BGB-3111-304Error! No document variable supplied.

Criterio de valoración	Cohorte 1* Pacientes sin del(17p)	
	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustina + Rituximab (N = 238)
Supervivencia sin progresión		
Número de acontecimientos, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresión de la enfermedad, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Muerte, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (IC del 95 %), meses ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^b	0,42 (0,28, 0,63)	
Valor de P ^c	<0,0001	

	Cohorte 1* Pacientes sin del(17p)	
Criterio de valoración	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustina + Rituximab (N = 238)
Tasa de respuesta global [†] % (IC del 95 %)	94,6 % (91,0, 97,1)	85,3 % (80,1, 89,5)

Tasa de respuesta global: RC+RCi+RPg+RP+RP-L, RC: respuesta completa, RCi: respuesta completa con recuperación hematopoyética incompleta, RPg: respuesta parcial ganglionar, RP: respuesta parcial, RP-L: respuesta parcial con linfocitoma, IC: intervalo de confianza, NE: no estimable, la mediana del tiempo de seguimiento de la SSP fue de 25,0 meses (IC del 95 %: 24,6, 25,2).

* Grupo de análisis ITT

[†] Evaluado por el comité de revisión central independiente.

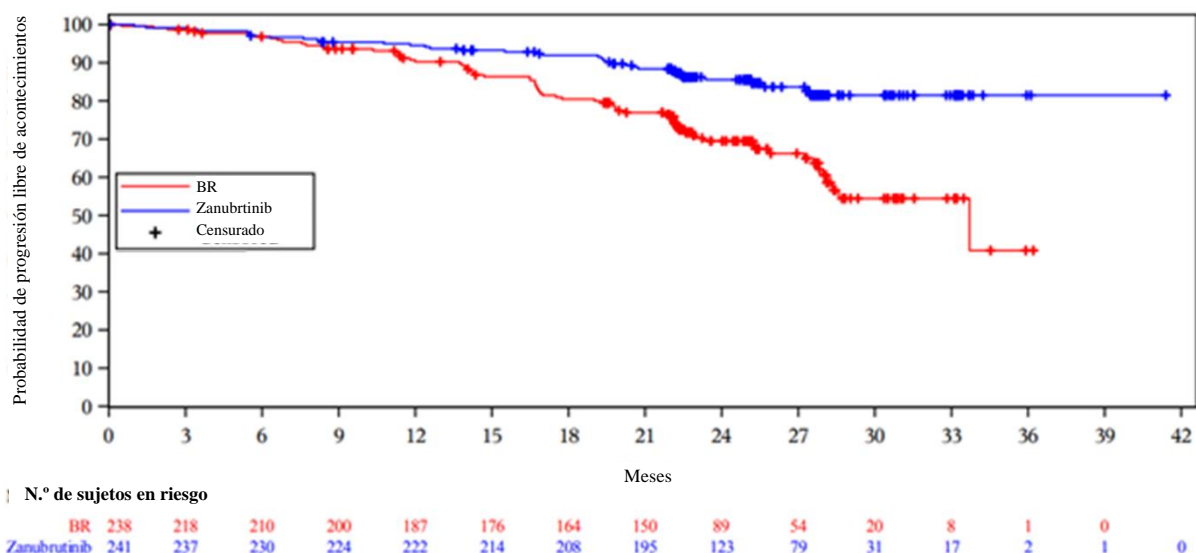
a Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

b Basado en un modelo de regresión de Cox estratificado con bendamustina + rituximab como grupo de referencia.

c Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

En un análisis *ad hoc* actualizado con una mediana de seguimiento de la SSP de 33,5 meses, la SSP evaluada por el investigador se mantuvo coherente con el análisis principal, con un CRI de 0,33 (IC del 95 %: de 0,22 a 0,48, P descriptiva < 0,0001) en el grupo de zanubrutinib con respecto al de BR. En el grupo de zanubrutinib no se alcanzó la mediana de la SSP, y esta fue de 39,2 meses en el grupo de BR. A los 36 meses de la aleatorización, se estimó que el 83,6 % de los pacientes tratados con zanubrutinib y el 55,1 % de los que recibieron BR permanecían sin progresión y seguían vivos. Con una mediana de seguimiento de 35,8 meses, no se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los dos grupos; la estimación de la tasa de SG a los 36 meses fue del 90,9 % (IC del 95 %: de 86,3 a 94,0) en el grupo de zanubrutinib, y del 89,5 % (IC del 95 %: de 84,2 a 93,1) en el grupo de BR, respectivamente.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SSP evaluada por el CRI en la cohorte 1 de BGB-3111-304 (población ITT)Error! No document variable supplied.



BGB-3111-305: Estudio de fase III aleatorizado de zanubrutinib comparado con ibrutinib en pacientes con LLC recidivante/resistente (R/R)

BGB-3111-305 es un estudio de fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. Incluyó a 652 pacientes con LLC recidivante o resistente después de al menos un tratamiento sistémico previo. Los pacientes fueron aleatorizados a 160 mg de zanubrutinib por vía oral dos veces

al día o a 420 mg de ibrutinib por vía oral una vez al día, que se administraron de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó por edad (<65 años frente a ≥65 años), región geográfica (China frente a fuera de China), estado resistente (sí o no) y estado mutacional del(17p)/TP53 (presente o ausente).

Por lo general, las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento del grupo de análisis ITT y los 415 primeros pacientes aleatorizados.

En el grupo de análisis ITT, la mediana de la edad se situó en 67,0 años en el grupo de zanubrutinib y en 68,0 años en el grupo de ibrutinib. La mayoría de los pacientes de ambos grupos tenía un EF ECOG de 0 o 1 (97,9 % en el grupo de zanubrutinib; 96,0 % en el grupo de ibrutinib). En los 415 primeros pacientes aleatorizados se observaron unas características demográficas e iniciales similares. La mediana del número de líneas anteriores de tratamiento sistémico es de 1,0 en el grupo de zanubrutinib (intervalo, de 1 a 6) y de 1,0 en el grupo de ibrutinib (intervalo, de 1 a 8) tanto en el grupo de análisis ITT como en los 415 primeros pacientes aleatorizados.

Los pacientes tratados previamente con un inhibidor de la BTK fueron excluidos del estudio 305 y los datos disponibles de zanubrutinib después de un tratamiento de inhibición de la BTK son limitados.

De los 652 pacientes totales, 327 fueron asignados a zanubrutinib en monoterapia y 325 a ibrutinib en monoterapia. La evaluación de la eficacia se basa en el análisis provisional preespecificado de los 415 primeros pacientes aleatorizados de la población ITT. De estos, 207 fueron aleatorizados a zanubrutinib en monoterapia y 208 a ibrutinib en monoterapia. Los resultados de la eficacia se presentan en la tabla 7.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG, definida como respuesta parcial o mejor).

En el análisis provisional preespecificado de la TRG en los 415 pacientes aleatorizados, zanubrutinib demostró no inferioridad (p unilateral <0,0001) y superioridad (p bilateral = 0,0006) con respecto al ibrutinib en el criterio de valoración principal preespecificado del protocolo de la TRG evaluada por el investigador. La respuesta determinada por el CRI también demostró la no inferioridad de zanubrutinib con respecto al ibrutinib (p unilateral <0,0001). En el análisis final de la TRG, la TRG evaluada por el investigador continúa siendo superior (79,5 % frente a 71,1 %) en el grupo de zanubrutinib en comparación con el grupo de ibrutinib (p descriptiva = 0,0133); la TRG determinada por el CRI también fue significativamente superior en el grupo de zanubrutinib que en el de ibrutinib, lo que demuestra su superioridad (80,4 % frente a 72,9 % respectivamente; p bilateral = 0,0264).

Tabla 7: Resultados de la eficacia en BGB-3111-305 (análisis final de los primeros 415 pacientes aleatorizados) según las evaluaciones del investigador (criterio de valoración principal preespecificado del protocolo) y del CRIError! No document variable supplied.

Criterio de valoración	Evaluado por el investigador (criterio de valoración principal preespecificado del protocolo)		Evaluado por el CRI	
	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Tasa de respuesta global [§] n (%) (IC del 95 %)	162 (78,3) (72,0, 83,7)	130 (62,5) (55,5, 69,1)	158 (76,3) (69,9, 81,9)	134 (64,4) (57,5, 70,9)
Cociente de repuesta ^a (IC del 95 %)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
No inferioridad ^b	Valor de p unilateral <0,0001		Valor de p unilateral <0,0001	
Superioridad ^c	Valor de p bilateral 0,0006		Valor de p bilateral 0,0121	

Duración de la respuesta ^d :	89,8	77,9	90,3	78,0
Tasa de ausencia de acontecimientos a los 12 meses % (IC del 95 %)	(78,1, 95,4)	(64,7, 86,7)	(82,3, 94,8)	(66,1, 86,2)

Tasa de respuesta global: RC+RCi+RPg+RP, RC: respuesta completa, RCi: respuesta completa con recuperación hematopoyética incompleta, RPg: respuesta parcial ganglionar, RP: respuesta parcial, IC: intervalo de confianza
La mediana de la duración de la respuesta evaluada por el investigador no se alcanzó en el grupo de zanubrutinib en el análisis final; la mediana del tiempo del seguimiento del estudio fue de 15,31 meses (intervalo: 0,1, 23,1) en el grupo de zanubrutinib y de 15,43 meses (intervalo: 0,1, 26,0) en el grupo de ibrutinib.

§ Las pruebas de la hipótesis de no inferioridad de la TRG en el análisis provisional se basan en los primeros 415 pacientes aleatorizados solo a un nivel de significación unilateral de 0,005.

^a Cociente de respuesta: cociente estimado de la tasa de respuesta global en el grupo de zanubrutinib dividido por la del grupo de ibrutinib.

^b Prueba estratificada con un cociente de respuesta nula de 0,8558.

^c Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

^d Estimación de Kaplan-Meier.

La mediana del tiempo hasta la respuesta evaluada por el investigador en el análisis provisional de la TRG de los 415 primeros pacientes aleatorizados fue de 5,59 meses (intervalo: 2,7, 14,1) en el grupo de zanubrutinib y de 5,65 meses (intervalo: 2,8, 16,7) en el grupo de ibrutinib. Los resultados evaluados por el CRI fueron coherentes (5,55 meses frente a 5,63 meses en los grupos de zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente). En el análisis final de la TRG de los 652 pacientes aleatorizados, la mediana del tiempo hasta la respuesta permaneció inalterada (5,59 meses frente a 5,65 meses según la evaluación del investigador y 5,52 meses frente a 5,62 meses según la evaluación del CRI en los grupos de zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente).

En los 415 primeros pacientes, en los pacientes con mutación del(17p) la TRG evaluada por el investigador fue del 83,3 % (IC del 95 % 62,5, 95,3; 20 de 24 pacientes) en el grupo de zanubrutinib y del 53,8 % (IC del 95 % 33,4, 73,4; 14 de 26 pacientes) en el grupo de ibrutinib. Según la evaluación del CRI, la TRG se situó en el 79,2 % (IC del 95 % 57,8, 92,9; 19 de 24 pacientes) en el grupo de zanubrutinib y en el 61,5 % (IC del 95 % 40,6, 79,8; 16 de 26 pacientes) en el grupo de ibrutinib. En el análisis final de la TRG en los 652 pacientes aleatorizados, la TRG evaluada por el investigador se situó en el 86,7 % (IC del 95 % 73,2, 94,9; 39 de 45 pacientes con mutación del(17p)) en el grupo de zanubrutinib y 56,0 % (IC del 95 % 41,3, 70,0; 28 de 50 pacientes con mutación del(17p)) en el grupo de ibrutinib. Según la evaluación del CRI, la TRG se situó en el 86,7 % (IC del 95 % 73,2, 94,9; 39 de 45 pacientes con mutación del(17p)) en el grupo de zanubrutinib y en el 64,0 % (IC del 95 % 49,2, 77,1; 32 de 50 pacientes con mutación del(17p)) en el grupo de ibrutinib.

En cuanto a la SSP del total de 652 pacientes incluidos, en el momento del análisis provisional de la TRG las tasas de ausencia de acontecimientos a los 12 meses evaluadas por el investigador se situaron en el 93,3 % (IC del 95 %, 89,3, 95,9) en el grupo de zanubrutinib y en el 83,1 % (IC del 95 %, 77,3, 87,6) en el grupo de ibrutinib; las tasas de ausencia de acontecimientos a los 12 meses evaluadas por el CRI fueron del 90,4 % (IC del 95 %, 85,7, 93,6) en el grupo de zanubrutinib y del 81,7 % (IC 95 %, 75,8, 86,4) en el grupo de ibrutinib. Con un tiempo de seguimiento del estudio de 24,3 meses de mediana (intervalo: 0,1, 34,1) en el grupo de zanubrutinib y de 23,8 meses (intervalo: 0,1, 37,0) en el grupo de ibrutinib en el análisis final de la TRG, las tasas de ausencia de acontecimientos a los 24 meses evaluadas por el investigador se situaron en el 78,4 % (IC del 95 %, 72,3, 83, 4) en el grupo de zanubrutinib y en el 63,3 % (IC del 95 %, 56,5, 69,8) en el grupo de ibrutinib, y las tasas de ausencia de acontecimientos a los 24 meses evaluadas por el CRI fueron del 77,4 % (IC del 95 %, 71,2, 82,4) en el grupo de zanubrutinib y del 65,8 % (IC del 95 %, 58,9, 71,9) en el grupo de ibrutinib.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BRUKINSA en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del linfoma linfoplasmocítico y para el tratamiento de las neoplasias de células B maduras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de zanubrutinib y el área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco a lo largo del tiempo (AUC) aumentan de manera proporcional más de un intervalo de dosis de 40 mg a 320 mg (de 0,13 a 1 vez la dosis diaria total recomendada). Se ha observado una acumulación sistémica limitada de zanubrutinib después de la administración repetida durante una semana.

La media geométrica (%CV) del AUC diaria en equilibrio dinámico del zanubrutinib es 2,099 (42 %) ng·h/ml después de 160 mg dos veces al día y de 1,917 (59 %) ng·h/ml después de 320 mg una vez al día. La media geométrica (%CV) de la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio dinámico del zanubrutinib es 299 (56 %) ng/ml después de 160 mg dos veces al día y de 533 (55 %) ng/ml después de 320 mg una vez al día.

Absorción

La mediana del $t_{m\acute{a}x}$ del zanubrutinib es de 2 horas. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ del zanubrutinib después de la administración de una comida rica en grasas (aproximadamente 1000 calorías con el 50 % de contenido de calorías totales procedentes de grasas) en sujetos sanos.

Distribución

La media geométrica (%CV) del volumen de distribución aparente en equilibrio dinámico del zanubrutinib durante la fase terminal (V_z/F) fue de 522 l (71 %). La fijación a proteínas plasmáticas del zanubrutinib es del 94 % aproximadamente y el cociente de sangre y plasma, de 0,7-0,8.

Metabolismo

El zanubrutinib se metaboliza principalmente mediante el citocromo P450(CYP)3A.

Eliminación

La semivida media ($t_{1/2}$) del zanubrutinib es de aproximadamente entre 2 y 4 horas después de una única dosis oral de 160 mg o 320 mg de zanubrutinib. La media geométrica (%CV) del aclaramiento oral aparente (CL/F) del zanubrutinib durante la fase terminal fue de 128 (61 %) l/h. Después de una única dosis de 320 mg zanubrutinib radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 87 % de la dosis se recuperó en las heces (38 % inalterado) y el 8 % en la orina (menos del 1 % inalterado).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad (de 19 a 90 años; media de edad $65 \pm 12,5$) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del zanubrutinib según el análisis FC poblacional (N = 1291).

Población pediátrica

No se han realizado estudios farmacocinéticos con zanubrutinib en pacientes menores de 18 años de edad.

Sexo

El sexo (872 varones y 419 mujeres) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del zanubrutinib según el análisis FC poblacional.

Raza

La raza (964 de raza blanca, 237 oriental, 30 negra y 25 de otras) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del zanubrutinib según el análisis FC poblacional.

Peso corporal

El peso corporal (de 36 a 149 kg, peso medio de $76,5 \pm 16,9$ kg) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del zanubrutinib según el análisis FC poblacional (N = 1291).

Insuficiencia renal

El zanubrutinib es objeto de una eliminación renal mínima. Según el análisis FC poblacional, la insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] ≥ 30 ml/min calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault) no influyó en la exposición al zanubrutinib. El análisis se basó en 362 pacientes con función renal normal, 523 con insuficiencia renal leve, 303 con insuficiencia renal moderada, 11 con insuficiencia renal grave y uno con ESRD. Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) y la diálisis en la farmacocinética del zanubrutinib.

Insuficiencia hepática

El AUC total del zanubrutinib aumentó el 11 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh de clase A), en el 21 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en el 60 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en relación con los pacientes con función hepática normal. El AUC libre del zanubrutinib aumentó el 23 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh de clase A), en el 43 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en el 194 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en relación con los pacientes con función hepática normal. Se observó una correlación significativa entre la puntuación de Child-Pugh, el valor inicial de albúmina sérica, el valor inicial de bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina inicial con AUC de zanubrutinib libre.

Estudios *in vitro*

Enzimas de CYP

Zanubrutinib es un inductor débil de CYP2B6 y CYP2C8. Zanubrutinib no es un inductor de CYP1A2.

Administración conjunta con sustratos/inhibidores transportadores

Zanubrutinib puede ser un sustrato de P-gp. Zanubrutinib no es un sustrato ni inhibidor de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ni OATP1B3.

Interacciones farmacodinámicas

En un estudio *in vitro* se demostró que la posible interacción farmacodinámica entre zanubrutinib y rituximab es baja y es improbable que zanubrutinib interfiera en el efecto de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) inducido por el anticuerpo anti-CD20.

Los estudios *in vitro*, *ex vivo* y con animales demostraron que zanubrutinib tuvo efectos nulos o insignificantes en la activación plaquetaria, la expresión de glicoproteínas y la formación de trombos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Los perfiles toxicológicos generales de zanubrutinib se caracterizaron de forma oral en ratas Sprague-Dawley durante un tratamiento de hasta 6 meses y en perros Beagle durante un tratamiento de hasta 9 meses.

En estudios de dosis repetidas en ratas hasta 6 meses de tratamiento, se observó mortalidad relacionada con el principio activo a la dosis de 1000 mg/kg/día (81 veces el AUC clínico) con hallazgos histopatológicos en el tubo gastrointestinal. Se observaron otros hallazgos principalmente en el páncreas (atrofia, fibroplasia, hemorragia y/o infiltración celular inflamatoria) a las dosis ≥ 30 mg/kg/día (3 veces el AUC clínico), en la piel alrededor de la nariz/boca/ojos (infiltración celular inflamatoria, erosión/úlceras) a partir de la dosis de 300 mg/kg/día (16x AUC clínica), y en el pulmón (presencia de macrófagos en el alveolo) a la dosis de 300 mg/kg/día. Todos estos hallazgos cambiaron total o parcialmente tras una recuperación de 6 semanas, excepto los hallazgos pancreáticos que no se consideraron clínicamente relevantes.

En los estudios de dosis repetidas en perros hasta los 9 meses de tratamiento, los hallazgos relacionados con el artículo de prueba se observaron principalmente en el tubo gastrointestinal (heces blandas/líquidas/mucosas), en la piel (erupción, coloración roja y engrosamiento/descamación) y en los ganglios linfáticos mesentéricos, mandibulares y asociados al intestino y al bazo (depleción linfocítica o eritrofagocitosis) con las dosis de 10 mg/kg/día (3 veces el AUC clínico) a 100 mg/kg/día (18 veces el AUC clínico). Todos estos hallazgos cambiaron total o parcialmente tras una recuperación de 6 semanas.

Carcinogenia/genotoxicidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con zanubrutinib.

El zanubrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenia bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamíferos (CHO), ni fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea *in vivo* en ratas.

Toxicidad reproductiva y durante el desarrollo

Se llevó a cabo un estudio de fertilidad masculina y femenina y de desarrollo embrionario combinado en ratas con dosis orales de zanubrutinib de 30, 100 y 300 mg/kg/día. No se observaron efectos en la fertilidad masculina o femenina, pero en la dosis más alta analizada, se hallaron anomalías morfológicas en el esperma y aumento de las pérdidas posteriores a la implantación. La dosis de 100 mg/kg/día es aproximadamente 13 veces superior al de la exposición terapéutica en humanos.

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas y conejos. El zanubrutinib se administró por vía oral a ratas preñadas durante el periodo de organogenia a las dosis de 30, 75, y 150 mg/kg/día. Se observaron malformaciones cardíacas (corazones con 2 o 3 cavidades a una incidencia del 0,3 %-1,5 %) a todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es aproximadamente 5 veces superior a la exposición terapéutica en humanos.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis a 30, 70, y 150 mg/kg/día dio lugar a pérdida posterior a la implantación a la dosis más alta. La dosis de 70 mg/kg es de aproximadamente 25 veces superior a la exposición terapéutica en humanos y se asoció a toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas a dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde la implantación hasta el destete. Las crías de los grupos de dosis medias y altas mostraron pesos corporales reducidos antes del destete, y todos los grupos de dosis presentaron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, protrusión del globo ocular). La dosis de 30 mg/kg/día es aproximadamente 5 veces superior a la exposición terapéutica en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Lauril sulfato de sodio (E487)
Sílice, coloidal anhidro
Estearato de magnesio

Cuerpo de las cápsulas

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con cierre de seguridad para niños de polipropileno. Cada frasco contiene 120 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1576/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

22 de noviembre de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60
Irlanda

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach, Alemania

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web de la Agencia Europea de Medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Obligación de tomar medidas posautorización

El TAC adoptará, dentro del plazo indicado, las medidas siguientes:

Descripción	Fecha prevista
Estudio de eficacia posautorización (PAES): Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de zanubrutinib en pacientes con LZM R/R, el TAC presentará el informe final del estudio de eficacia posautorización (PAES): Estudio BGB-3111-308: estudio global, multicéntrico, de fase III, abierto y aleatorizado de zanubrutinib más rituximab en comparación con lenalidomida más rituximab en pacientes con linfoma de la zona marginal recidivante/refractario (NCT05100862).	Para el 4T de 2028

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRUKINSA cápsulas duras de 80 mg
zanubrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 80 mg de zanubrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380, Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1576/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

BRUKINSA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRUKINSA cápsulas duras de 80 mg
zanubrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 80 mg de zanubrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1576/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

BRUKINSA cápsulas duras de 80 mg zanubrutinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BRUKINSA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar BRUKINSA
3. Cómo tomar BRUKINSA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BRUKINSA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BRUKINSA y para qué se utiliza

BRUKINSA es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo zanubrutinib. Perteneciente a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteína cinasa. Este medicamento actúa bloqueando un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, una proteína del organismo que ayuda a las células cancerosas a crecer y sobrevivir. Al bloquear esta proteína, BRUKINSA reduce el número de células cancerosas y retrasa el empeoramiento del cáncer.

BRUKINSA se utiliza para tratar la macroglobulinemia de Waldenström (también conocida como linfoma linfoplasmocítico), un cáncer que afecta a un tipo de glóbulos blancos llamados células B que producen demasiada cantidad de una proteína llamada IgM.

Este medicamento se utiliza cuando la enfermedad ha reaparecido, el tratamiento no ha funcionado o en pacientes que no pueden recibir quimioterapia junto con un anticuerpo.

BRUKINSA también se utiliza para el tratamiento del linfoma de la zona marginal. Se trata de un tipo de cáncer que también afecta a los linfocitos B o células B. En el linfoma de la zona marginal, los linfocitos B anómalos se multiplican demasiado rápido y viven demasiado tiempo, lo que puede provocar el agrandamiento de ciertos órganos que forman parte de las defensas naturales del organismo, como los ganglios linfáticos y el bazo. Los linfocitos B anómalos también pueden afectar a varios órganos, como el estómago, las glándulas salivales, la tiroides, los ojos, los pulmones, la médula ósea y la sangre. Los pacientes pueden presentar fiebre, pérdida de peso, cansancio y sudores nocturnos, pero también síntomas que dependen de dónde se desarrolle el linfoma. Este medicamento se utiliza cuando la enfermedad ha reaparecido o el tratamiento no ha funcionado.

BRUKINSA se utiliza también para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC), otro tipo de cáncer de células B que afecta a los ganglios linfáticos. Este medicamento se utiliza en pacientes que no han recibido tratamiento para la LLC previamente, en caso de reaparición de la enfermedad o si esta no ha respondido al tratamiento previo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar BRUKINSA

No tome BRUKINSA

si es alérgico al zanubrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar BRUKINSA:

- si ha tenido alguna vez hematomas inusuales o hemorragia o si está tomando medicamentos o suplementos que aumentan el riesgo de hemorragia (ver la sección “**Otros medicamentos y BRUKINSA**”); si se ha sometido a una intervención quirúrgica reciente o tiene previsto someterse a una intervención quirúrgica, su médico puede pedirle que deje de tomar BRUKINSA durante un breve periodo de tiempo (de 3 a 7 días) antes y después de la intervención quirúrgica o dental;
- si tiene un ritmo cardíaco irregular o antecedentes de latido cardíaco irregular o insuficiencia cardíaca grave, o si experimenta alguno de los siguientes síntomas: falta de aliento, debilidad, mareo, aturdimiento, desmayo o casi desmayo, dolor en el pecho o piernas hinchadas;
- si le han informado alguna vez de que está en mayor riesgo de infecciones. Puede experimentar infecciones víricas, bacterianas o micóticas durante el tratamiento con BRUKINSA, con los siguientes posibles síntomas: fiebre, escalofríos, debilidad, confusión, dolores corporales, síntomas de resfriado o gripales, sensación de cansancio o de falta de aliento, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia);
- si alguna vez ha tenido o podría tener hepatitis B. Esto se debe a que BRUKINSA puede volver a activar la hepatitis B. Antes de empezar el tratamiento, los pacientes serán cuidadosamente explorados por su médico para detectar signos de esta infección;
- si tiene problemas del hígado o del riñón;
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica, especialmente si podría afectar a la forma de absorber alimentos o medicamentos del estómago o el intestino;
- si recientemente ha presentado recuentos bajos de glóbulos rojos, células que combaten la infección o plaquetas en la sangre;
- si ha tenido otros carcinomas en el pasado, como cáncer de piel (p. ej., carcinoma basocelular o carcinoma de células escamosas), utilice protección solar.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento.

Pruebas y controles antes y durante el tratamiento

Los análisis o pruebas analíticas pueden revelar linfocitosis, un aumento de los glóbulos blancos “linfocitos” en la sangre en las primeras semanas de tratamiento. Este efecto es esperado y puede durar varios meses. Esto no significa necesariamente que el cáncer sanguíneo esté empeorando. Su médico comprobará sus recuentos sanguíneos antes y durante el tratamiento y, en casos raros puede que le tenga que administrar otro medicamento. Hable con su médico de lo que significan los resultados de sus análisis.

Síndrome de lisis tumoral (SLT): durante el tratamiento del cáncer, y a veces incluso sin tratamiento, se han observado niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre causados por la rápida descomposición de las células cancerosas. Esto puede dar lugar a alteraciones de la función renal, ritmo cardíaco irregular o convulsiones. El médico u otro profesional sanitario podrá hacerle análisis de sangre para detectar el SLT.

Niños y adolescentes

BRUKINSA no se debe utilizar en niños y adolescentes, porque es improbable que funcione.

Otros medicamentos y BRUKINSA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos sin receta, los medicamentos de plantas y los suplementos. Esto es porque BRUKINSA puede afectar al funcionamiento de algunos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de BRUKINSA.

BRUKINSA puede causar hemorragias con mayor facilidad. Esto significa que debe informar a su médico si toma otros medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia. Esto incluye medicamentos como:

- el ácido acetilsalicílico (aspirina) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y el naproxeno,
- los anticoagulantes, como la warfarina, la heparina y otros medicamentos para el tratamiento o la prevención de los coágulos de sangre,
- los suplementos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como el aceite de pescado, la vitamina E o semillas de linaza.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar BRUKINSA.

Asimismo, informe a su médico si toma cualquiera de los siguientes medicamentos. Los efectos de BRUKINSA u otros medicamentos se pueden ver influenciados si toma BRUKINSA con cualquiera de los siguientes medicamentos:

- antibióticos para tratar infecciones bacterianas: ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, nafcilina o rifampicina
- medicamentos para infecciones fúngicas: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamentos para infección por VIH: efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia: aprepitant
- medicamentos para la depresión: fluvoxamina, hierba de San Juan
- medicamentos inhibidores de la cinasa para el tratamiento de otros cánceres: imatinib
- medicamentos para la hipertensión arterial o el dolor torácico: bosentán, diltiazem, verapamilo
- medicamentos para el corazón/antiarrítmicos: digoxina, dronedarona, quinidina
- medicamentos para prevenir convulsiones, para tratar la epilepsia, o para tratar una afección dolorosa de la cara llamada neuralgia del trigémino: carbamazepina, mefenitoína, fenitoína
- medicamentos para las migrañas y las cefaleas en racimo: dihidroergotamina, ergotamina
- medicamentos para la somnolencia extrema y otros problemas del sueño: modafinilo
- medicamentos para la psicosis y el trastorno de Tourette: pimozida
- medicamentos para la anestesia: alfentanilo, fentanilo
- medicamentos llamados inmunodepresores: ciclosporina, sirólimus, tacrólimus

Uso de BRUKINSA con alimentos

El pomelo y las naranjas amargas se deben consumir con precaución en torno al momento en que se toma BRUKINSA. Esto es así porque pueden aumentar la cantidad de BRUKINSA en su sangre.

Embarazo y lactancia

No se debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento. No se debe utilizar BRUKINSA durante el embarazo. Se desconoce si BRUKINSA puede dañar al feto.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento con BRUKINSA y durante al menos un mes después del tratamiento. Se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (p. ej., preservativos) con anticonceptivos hormonales como píldoras o dispositivos anticonceptivos.

- Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.
- No dé el pecho a su hijo mientras esté tomando este medicamento. BRUKINSA puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que se sienta cansado o mareado después de tomar BRUKINSA, y eso puede afectar a su capacidad para conducir o usar maquinaria.

BRUKINSA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar BRUKINSA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 320 mg (4 cápsulas) al día, ya sea 4 cápsulas una vez al día o 2 cápsulas por la mañana y 2 cápsulas por la noche.

Su médico podrá ajustar la dosis.

Tome las cápsulas por la boca con un vaso de agua con alimentos o entre comidas.

Tome las cápsulas aproximadamente a la misma hora cada día.

BRUKINSA funciona mejor cuando se traga entero. Por tanto, tráguese las cápsulas enteras. No las abra, rompa ni mastique.

Si toma más BRUKINSA del que debe

Si toma más BRUKINSA del que debe, consulte a un médico inmediatamente. Lleve consigo el envase de cápsulas y este prospecto.

Si olvidó tomar BRUKINSA

Si omite una dosis, tómela en la siguiente hora programada y vuelva al horario normal al día siguiente.

Si toma BRUKINSA una vez al día, tome la siguiente dosis al día siguiente. Si toma el medicamento dos veces al día, por la mañana y por la noche, y olvida tomarlo por la mañana, tome la siguiente dosis por la noche. No tome una dosis doble para compensar las cápsulas olvidadas. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero sobre cuándo tomar la siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con BRUKINSA

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que se lo indique su médico.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar BRUKINSA e informe a un médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

- erupción rugosa con picor, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta: puede estar sufriendo una reacción alérgica al medicamento.

Informe a un médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- fiebre, escalofríos, dolor corporal, sensación de cansancio, síntomas de gripe o resfriado, falta de aliento, micción frecuente y dolorosa: pueden ser síntomas de una infección (por virus, bacterias u hongos). Estas pueden incluir infecciones de la nariz, los senos paranasales o la garganta (infección de las vías respiratorias altas), neumonía o urinarias.
- mareo
- tos
- moretones o aumento de la tendencia a sufrir moretones; contusiones
- hemorragia
- sangre en la orina
- diarrea; puede que su médico deba darle una reposición de líquidos y sal u otro medicamento
- estreñimiento
- erupción cutánea
- dolor en los músculos y los huesos
- fatiga
- tensión arterial alta
- disminución del número de células sanguíneas en el análisis de sangre. Su médico debe realizarle análisis de sangre durante el tratamiento con BRUKINSA para comprobar el número de las células de su sangre.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 persona de cada 10):

- infección en los pulmones (infección de las vías respiratorias bajas)
- reactivación de la hepatitis B (si ha padecido la hepatitis B, puede volver a aparecer)
- pequeños puntos de sangrado bajo la piel
- hemorragia nasal
- frecuencia cardíaca acelerada, ausencia de pulso, pulso débil o irregular, vahídos, falta de aliento, molestias en el pecho (síntomas de problemas relacionados con el ritmo cardíaco)
- debilidad
- picor en la piel
- hinchazón de las manos, los tobillos o los pies
- recuento bajo de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril)

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 persona de cada 100 personas):

- hemorragia intestinal (sangre en las heces)
- durante del tratamiento del cáncer, y a veces incluso sin tratamiento, se han observado niveles inusuales de sustancias químicas en la sangre causados por la rápida descomposición de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral)

Frecuencia no conocida:

- Enrojecimiento y descamación de la piel en una amplia zona del cuerpo, que puede cursar con picor o dolor (dermatitis exfoliativa generalizada)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BRUKINSA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BRUKINSA

- El principio activo es zanubrutinib. Cada cápsula dura contiene 80 mg de zanubrutinib.
- Los demás componentes son:
 - contenido de la cápsula: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio (E487), sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (ver sección 2 “BRUKINSA contiene sodio”).
 - cuerpo de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio (E171).
 - tinta de impresión: goma laca (E904), óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol (E1520).

Aspecto de BRUKINSA y contenido del envase

BRUKINSA es una cápsula dura de color blanco o blanquecino con “ZANU 80” marcado en tinta negra en un lado. Las cápsulas se dan en un frasco de plástico con un cierre de seguridad para niños. Cada frasco contiene 120 cápsulas duras.

Titular de la autorización de comercialización

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380
Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60
Irlanda

BeiGene Germany GmbH
Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach
Alemania

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para zanubrutinib, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre dermatitis exfoliativa generalizada de notificación espontánea, incluido un caso con una estrecha relación temporal, una retirada y reexposición positivas, el PRAC considera que una relación causal entre zanubrutinib y la dermatitis exfoliativa generalizada es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen zanubrutinib debe modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre neutropenia febril procedentes de ensayos clínicos, el PRAC considera que una relación causal entre zanubrutinib y la neutropenia febril es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen zanubrutinib debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para zanubrutinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) zanubrutinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.