

(za-nu-bru-ti-nib)

Nombre genérico: Zanubrutinib
Nombre comercial: Brukinsa® de BeiGene
Otros nombres: BGB-3111

Tipo de fármaco: Zanubrutinib es una terapia dirigida. La terapia dirigida es el resultado de años de investigación dedicada a comprender las diferencias entre las células cancerígenas y las células normales. Esta información se utiliza para crear una terapia para atacar las células cancerígenas al tiempo que causa un daño mínimo a las células normales, derivando en menos efectos secundarios. Cada tipo de terapia dirigida funciona un poco diferente, pero todas interfieren en la capacidad de la célula cancerígena de crecer, dividirse, repararse o comunicarse con otras células.

¿Qué enfermedades se tratan con zanubrutinib?

Zanubrutinib ha sido aprobado por la Administración de medicamentos y alimentos (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström (MW). La National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), una alianza formada por 31 de los principales centros especializados en cáncer en EE. UU., ha actualizado su guía sobre MW e incluyó zanubrutinib como uno de los regímenes preferidos para el tratamiento primario o de primera línea, así como para la MW tratada anteriormente. Los regímenes preferidos se basan en la eficacia superior, la seguridad y la evidencia.

La guía NCCN® Guidelines también evalúa la calidad de la evidencia y el consenso entre los médicos. Zanubrutinib al igual que ibrutinib (con o sin rituximab) fueron los únicos fármacos con una recomendación de Categoría 1, definida como con un alto nivel de evidencia y consenso uniforme de que el fármaco es apropiado para pacientes con MW.

La aprobación de la FDA y la inclusión de zanubrutinib en la guía NCCN® Guidelines se basaron en los hallazgos del estudio ASPEN (véase a continuación). El estudio comparó la seguridad y la eficacia de zanubrutinib frente a ibrutinib. Health Canada también aprobó zanubrutinib para la MW sobre la base de los hallazgos del estudio ASPEN. La Administración Nacional de Productos Médicos de China (NMPA) emitió la aprobación condicional de zanubrutinib para el tratamiento de pacientes con MW recidivante o resistente. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó zanubrutinib para el tratamiento de pacientes con MW que recibieron al menos un tratamiento anterior o para el tratamiento de primera línea de pacientes que no pueden recibir quimio o inmunoterapia.

¿Cómo funciona el zanubrutinib?

Zanubrutinib, como ibrutinib y acalabrutinib, inhibe la función de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). BTK es una molécula clave de señalización del complejo de señalización del receptor de linfocitos B que desempeña un papel importante en la supervivencia de los linfocitos B malignos. Zanubrutinib bloquea las señales que estimulan el crecimiento y la división de forma incontrolada de los linfocitos B malignos.

¿Cuáles son los resultados de los datos obtenidos de los ensayos clínicos?

El período posterior al tratamiento en el que un paciente con MW ha experimentado una estabilización de la enfermedad, una mejora en el estado de la enfermedad, o incluso, desafortunadamente, una

progresión de la enfermedad se conoce como “respuesta”. Aunque la mejora en el estado de la enfermedad se suele conocer a veces como “remisión”, el término científico preferido es “respuesta”. La respuesta al tratamiento y la duración de la respuesta varían en gran medida en la MW. Actualmente, no se puede predecir de forma precisa cómo será una respuesta para un paciente individual en términos de calidad o duración. Uno de los objetivos de la investigación de la MW es determinar mejor cómo responderán los pacientes a un tratamiento concreto en función de las variaciones de la biología y la genética exclusiva de la enfermedad de cada persona.

En un estudio de fase I de pacientes no tratados anteriormente o con MW recidivante o resistente (R/R), zanubrutinib provocó una tasa de respuesta global (TRG) del 96 % y una respuesta parcial muy buena (RPMB)/respuesta completa (RC) del 45 % con un perfil de tolerabilidad y seguridad favorable.

En un gran ensayo multicéntrico comparativo de fase III en el que participaron 229 pacientes con MW recidivante o resistente (R/R) o que no habían recibido tratamiento previamente, realizado en 61 centros en Australia, Europa y Estados Unidos, se comparó zanubrutinib con ibrutinib como monoterapia (estudio ASPEN). El criterio de valoración primario (objetivo principal) del ensayo consistía en evaluar la proporción de pacientes que lograran una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial muy buena (RPMB) con zanubrutinib en comparación con ibrutinib. Si bien no se encontró una diferencia estadística en estos resultados, hubo una tasa de RPMB numéricamente mayor con zanubrutinib en comparación con ibrutinib (28,4 % frente al 19,2 %). También se registró una disminución significativa del riesgo de fibrilación auricular (alteraciones del ritmo cardíaco) con zanubrutinib, así como una disminución de la hemorragia (sangrado), la diarrea y la hipertensión (tensión arterial alta). La neutropenia (disminución del recuento de neutrófilos en sangre) fue el único efecto secundario que se observó con más frecuencia en los pacientes tratados con zanubrutinib en comparación con ibrutinib, pero este hallazgo incluyó un aumento de infecciones.

El zanubrutinib no se ha estudiado formalmente para el tratamiento del síndrome de Bing-Neel, pero un informe de caso reciente describió una mejora clínica en un paciente con síndrome de Bing-Neel. Se necesitan investigaciones adicionales para estudiar el uso potencial de zanubrutinib en este contexto.

Tabla 1. El estudio ASPEN: Ensayo clínico de fase III de zanubrutinib frente a ibrutinib (seguimiento promedio de 19,4 meses)¹

Criterios de respuesta para MW	Zanubrutinib	Ibrutinib
Tasa de respuesta global (TRG) –Al menos una respuesta menor (RC+RPMB+RP+RI)	94 %	93 %
Tasa de respuesta importante (RI) –Al menos una respuesta parcial (RC+RPMB+RP)	78 %	77 %
Tasa de respuesta parcial muy buena (RPMB) – Reducción ≥ 90 % de la proteína M, resolución de adenopatía/organomegalia, y ningún signo o síntoma nuevo de enfermedad activa	28 %	19 %

Supervivencia libre de progresión (SLP) a los 18 meses - Período hasta el próximo tratamiento	85 %	84 %
-----------------------------------------------------------------------------------------------	------	------

Tabla 2. El estudio ASPEN: Ensayo clínico de fase III de zanubrutinib frente a ibrutinib (Efectos adversos)¹

	Zanubrutinib*	Ibrutinib*
Fibrilación auricular	2 % (0 %)	15 % (4 %)
Espasmos musculares	10 % (0 %)	24 % (1 %)
Contusiones (hematomas)	13 % (0 %)	24 % (0 %)
Diarrea	21 % (3 %)	32 % (1 %)
Neumonía	2 % (1 %)	12 % (7 %)
Edema periférico (inflamación de las piernas y manos)	9 % (0 %)	19 % (0 %)
Neutropenia (recuento bajo de neutrófilos/glóbulos blancos [WBC])	29 % (20 %)	13 % (8 %)

* Esta tabla muestra el porcentaje de pacientes con cada efecto secundario. La primera cifra muestra todos los grados de gravedad; la segunda cifra muestra solo el porcentaje de pacientes con efectos de grado 3 o superior (definidos como graves e indeseables, o peores).

¿Cómo se administra el zanubrutinib?

La dosis de zanubrutinib será diferente en función del paciente. Siga las instrucciones de su equipo sanitario o las indicaciones de la etiqueta. La siguiente información incluye únicamente las dosis promedio de zanubrutinib. Si su dosis es diferente, no la modifique a no ser que el equipo sanitario se lo indique.

En Estados Unidos, zanubrutinib está disponible a través de farmacias especializadas. La dosis habitual para el tratamiento de la MW es dos cápsulas de 80 mg (160 mg), administradas por vía oral dos veces al día, aproximadamente con 12 horas de diferencia y a la misma hora cada día, que continuará hasta que se muestre progresión de la enfermedad o tolerabilidad inaceptable. La cápsula se debe tragar entera (no triturada, abierta, masticada ni disuelta) con al menos 250 ml de agua. El fármaco se podrá tomar con alimentos o con el estómago vacío. Zanubrutinib se debe tomar exactamente según lo prescrito. Si se omite una dosis, se deberá tomar tan pronto como se recuerde su omisión el mismo día, volviendo al régimen habitual al día siguiente. La dosis no se modificará ni se suspenderá la toma del fármaco, a no ser que un profesional sanitario se lo indique. Guarde las cápsulas de zanubrutinib a temperatura ambiente, entre 20 y 25 grados Celsius (entre 68 y 77 grados Fahrenheit).

La dosis recomendada de zanubrutinib puede disminuirse en pacientes con daño hepático grave. La dosis de zanubrutinib también puede modificarse debido a interacciones con otros medicamentos, como muchos medicamentos anticonvulsivos, antifúngicos y antibacterianos. Normalmente, no se recomienda tomar zanubrutinib con ninguno de los siguientes medicamentos, pero en algunos casos podría ser necesario. Si se prescriben ambos medicamentos de forma conjunta, el

equipo sanitario podría modificar la dosis o la frecuencia de uso de uno o ambos medicamentos. Es posible que la siguiente lista no sea exhaustiva:

Apalutamida	Etravirina	Nefazodona
Aprepitant	Fluconazol	Nelfinavir
Atazanavir	Fluvoxamina	Netupitant
Boceprevir	Fosnetupitant	Nilotinib
Bosentan	Fosfenitoína	Fenobarbital
Carbamazepina	Idelalisib	Fenitoína
Ciprofloxacino	Imatinib	Posaconazol
Claritromicina	Indinavir	Primidona
Cobicistat	Itraconazol	Rifabutina
Conivaptan	Ketoconazol	Rifampicina
Crizotinib	Letermovir	Ritonavir
Ciclosporina	Lopinavir	Saquinavir
Diltiazem	Lorlatinib	Hierba de San Juan
Dronedarona	Lumacaftor	Telaprevir
Efavirenz	Mitotano	Telitromicina
Enzalutamida	Modafinilo	Verapamilo
Eritromicina	Nafcilina	Voriconazol

No tome ningún otro medicamento a no ser que haya sido valorado junto con el equipo sanitario. Esto incluye los medicamentos con o sin receta (de venta libre) y los suplementos a base de hierbas o vitaminas. Durante el tratamiento con zanubrutinib, tampoco debe comer pomelos ni beber zumo de pomelo. Esta ficha técnica no contiene todas las posibles interacciones con otros medicamentos.

¿Cuáles son los efectos secundarios asociados con zanubrutinib?

Aunque el ensayo de fase III mostró mejoras constantes en la seguridad y tolerabilidad de zanubrutinib en pacientes con MW, zanubrutinib podría provocar con poca frecuencia efectos secundarios graves y potencialmente mortales, incluidos problemas de sangrado grave (hemorragia), infecciones, disminución de los recuentos de células sanguíneas, cánceres nuevos, como cáncer de piel, y problemas del ritmo cardíaco.

Los efectos secundarios más frecuentes para los pacientes que toman zanubrutinib son neutropenia (número bajo de neutrófilos circulantes, un tipo de glóbulo blanco), trombocitopenia (número bajo de plaquetas necesarias para la coagulación de la sangre), infección de las vías respiratorias altas (p. ej., resfriado común), número bajo de glóbulos blancos totales, anemia (número bajo de glóbulos rojos circulantes), sarpullido, diarrea, hematomas y tos. Entre los efectos secundarios menos frecuentes se incluyen dolor muscular, neumonía, infección del tracto urinario, hematuria (sangre en la orina),

cansancio, estreñimiento, y episodios de sangrado que son más que un hematoma, como una hemorragia.

Otro efecto secundario potencialmente grave de zanubrutinib es la fibrilación auricular y el aleteo auricular. El riesgo podría aumentar en pacientes con factores de riesgo cardíaco: hipertensión (tensión arterial alta), arritmias previas (latidos cardíacos con ritmo irregular o anormal) e infección aguda. Se deberá vigilar con regularidad a los pacientes que tomen zanubrutinib para detectar síntomas de arritmias (palpitaciones, mareos y disnea [dificultad para respirar]), así como infecciones graves, sangrado/hemorragia y recuentos sanguíneos bajos, y se les deberá administrar un tratamiento adecuado.

Zanubrutinib puede provocar una mayor sensibilidad de la piel a la luz solar y aumentar la posibilidad de que aparezca un cáncer de piel; en consecuencia, se debe limitar el tiempo de exposición solar, utilizar un protector solar, y emplear sombreros y ropa que cubran la mayor cantidad de piel posible.

Los efectos secundarios muy poco frecuentes, que ocurren en menos del 10 % de los pacientes, no se enumeran en este documento. No existe ninguna relación entre la presencia y/o la intensidad de los efectos secundarios y la eficacia del fármaco. Los efectos secundarios asociados con zanubrutinib pueden ser bastante controlables; no obstante, se deberán notificar siempre a un profesional sanitario. La mayoría de las personas no experimentará todos los efectos secundarios mencionados. A menudo, la aparición, la duración y la intensidad de los efectos secundarios son predecibles. Casi siempre son reversibles y desaparecen después de haber terminado el tratamiento.

Los hombres y mujeres en edad reproductiva deben utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos una semana después de tomar la última dosis del fármaco (en el caso de que se les indique la suspensión del tratamiento debido a la progresión de la enfermedad o a efectos secundarios no controlables). Las mujeres que estén embarazadas o amamantando no deben tomar el fármaco, dado que zanubrutinib podría provocar daños fetales y se desconoce si se encuentra presente en la leche materna.

¿Cuándo debe ponerse en contacto con su médico o profesional sanitario?

Póngase en contacto con su profesional sanitario inmediatamente, de día o de noche, si padece alguno de los siguientes síntomas: fiebre de 38 °C (100,4 °F) o más alta o escalofríos (ambos son posibles signos de infección), falta de aliento o dificultad respiratoria, tos y cualquier hemorragia que no se detenga.

Informe al equipo sanitario sobre cualquier signo o síntoma de hemorragia, incluidas heces con sangre o heces negras y alquitranadas, orina de color rosado o marrón, hemorragia inesperada o grave, vómitos con sangre o con aspecto parecido al café molido, tos con sangre o con sangre coagulada, aumento de hematomas, mareos, debilidad, confusión, cambios en el habla, o dolor de cabeza persistente. Los recuentos disminuidos de células sanguíneas (glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos) son frecuentes con zanubrutinib, pero también pueden ser graves. El equipo sanitario debe realizar análisis de sangre durante el tratamiento con zanubrutinib para detectar posibles cambios en los recuentos sanguíneos. En el caso de experimentar cualquier síntoma inusual, notifíquesele siempre a su profesional sanitario.

¿Qué medidas de cuidado personal puede tomar mientras se le administre zanubrutinib?

Durante el tratamiento con zanubrutinib, los pacientes deben evitar comer pomelos, beber zumo de pomelo y tomar suplementos a base de hierbas, como la hierba de San Juan. Zanubrutinib puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia en pacientes que tomen medicamentos anticoagulantes, incluida la aspirina. Cualquier intervención quirúrgica o dental programada se debe comentar con un profesional sanitario. Dependiendo del riesgo de hemorragia, es posible que se deba suspender la toma de zanubrutinib durante un breve periodo de tiempo (3-7 días) antes y después de la intervención.

Zanubrutinib podría reducir la eficacia de las vacunas inactivadas (no vivas). No se deberán administrar inmunizaciones o vacunas sin la aprobación de un profesional sanitario mientras se tome zanubrutinib. Realice todas las vacunas pertinentes al menos dos semanas antes de comenzar a tomar el fármaco. Si se vacuna durante el tratamiento, se deberá volver a vacunar al menos tres meses después de suspender la toma de zanubrutinib. Evite el uso de vacunas de microorganismos vivos con tratamientos inmunodepresores como zanubrutinib. Antes de comenzar a tomar zanubrutinib, informe al profesional sanitario si tiene o ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), dado que pueden ocurrir infecciones graves durante el tratamiento.

Manténgase bien hidratado y beba por lo menos 2-3 litros de líquido cada 24 horas, a menos que se le indique lo contrario.

Lávese las manos con frecuencia con jabón y agua e intente mantenerlas alejadas de la nariz y la boca.

Existe un mayor riesgo de infección, por lo que debe tratar de evitar las multitudes o el contacto con personas resfriadas. Notifique de inmediato a su profesional sanitario si experimenta fiebre o cualquier otro signo de infección.

Asegúrese de informar a su médico y a su farmacéutico sobre cualquier otro medicamento que esté tomando (incluyendo medicamentos con o sin receta, vitaminas, hierbas medicinales, etc.), con hincapié en los anticoagulantes y otros medicamentos que afectan la agregación plaquetaria.

Para minimizar la posibilidad de hemorragia, utilice una maquinilla de afeitar eléctrica y un cepillo de dientes suave.

Evite los deportes de contacto o actividades que puedan causar lesiones.

Si tiene náuseas, consulte a su médico acerca de la prescripción de medicamentos contra las náuseas y haga comidas pequeñas y frecuentes para minimizar las náuseas. En general, durante la toma de zanubrutinib debe mantenerse al mínimo o evitarse completamente el consumo de bebidas alcohólicas. El consumo de alcohol durante el tratamiento debe ser siempre valorado junto con un profesional sanitario.

Si se presenta un cuadro de diarrea, se recomiendan los siguientes cambios en la dieta:

- Beba una cantidad abundante de líquidos claros (8 a 10 vasos al día). Ejemplos: Gatorade®, caldo, Jello®, agua, etc.

- Coma con frecuencia pequeñas cantidades de alimentos blandos con bajo contenido de fibra. Ejemplos: plátano, arroz, fideos, pan blanco, pollo sin piel, pavo o pescado blanco suave.
- Evite alimentos como:
 - Alimentos grasientos, grasos o fritos.
 - Verduras o frutas crudas.
 - Especias fuertes.
 - Panes y cereales integrales, frutos secos y palomitas de maíz.
 - Alimentos y bebidas que causan flatulencia (alubias, repollo, bebidas gaseosas).
 - Productos que contengan lactosa, suplementos o alcohol.
 - Limite los alimentos y bebidas con cafeína y las bebidas extremadamente calientes o frías.

Si tiene diarrea, su médico le podrá recetar y/o recomendar medicamentos antidiarreicos, como la loperamida.

Evite la exposición al sol. Use protector solar FPS 30 (o superior) y ropa protectora.

Si bien siempre son importantes un buen descanso y una buena nutrición, lo son todavía más durante el tratamiento con cualquier terapia dirigida, incluido zanubrutinib.

Informe a todos sus profesionales sanitarios de que toma zanubrutinib. Esto incluye a sus médicos, enfermeros, farmacéuticos y dentistas. Si experimenta efectos secundarios o síntomas durante el tratamiento con zanubrutinib, informe a su profesional sanitario. Le podrá recetar medicamentos o facilitar sugerencias que sean eficaces para controlar estos problemas.

¿Cómo se llevan a cabo la supervisión y las pruebas mientras se toma zanubrutinib?

Mientras esté tomando zanubrutinib, su médico le examinará regularmente para controlar los efectos secundarios y comprobar su respuesta al tratamiento. Se realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el hemograma completo (HC), así como la función de otros órganos (como los riñones y el hígado).

Agradecimientos

La IWMF agradece los importantes aportes que han supuesto las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF le agradece al Dr. Jorge J. Castillo y al Dr. Shayna Sarosiek, del Dana-Farber Cancer Institute, por la revisión de esta ficha técnica.

Acerca de la IWMF

The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: "Un mundo sin MW" y la misión de "Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura".

Se puede encontrar más información acerca de la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo de la

IWMF y sus organizaciones afiliadas en nuestro sitio web www.iwmf.com.

La IWMF depende de donaciones para continuar su misión y apreciamos su apoyo. La Fundación posee una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1 941-927-4963, por fax al +1 941-927-4467 o por correo electrónico a info@iwmf.com.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Los pacientes deberían utilizar la información provista en consulta con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente documento sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright© The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Diciembre de 2021

Adaptado del sitio web de BeiGene, <https://www.brukina.com>, el sitio web de Lexicomp© <https://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/> y el sitio web de [Mayo Clinic https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/zanubrutinib-oral-route/before-using/drg-20477009](https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/zanubrutinib-oral-route/before-using/drg-20477009)

¹ Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, Munoz J, Tedeschi A, Roberts AW, Seymour JF, Atwal SK, Yu Y, Novotny W, Holmgren E, Tan Z, Hilger JD, Huang J, Tam CS. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*. 29 de octubre de 2020;136(18):2027-2037. Identificación de material digital: 10.1182/blood.2020006449. Fe de erratas: *Blood*. 25 de febrero de 2021;137(8):1131. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.