



BRUKINSA[®]
(zanubrutinibe)

Adium S.A.

cápsula dura

80 mg

BRUKINSA®
zanubrutinibe**APRESENTAÇÕES**

Cápsula dura

BRUKINSA® (zanubrutinibe) é apresentado em embalagem contendo 120 cápsulas duras.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de Brukinsa® (zanubrutinibe) contém:

zanubrutinibe 80 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lauril sulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, cápsula (contém tinta preta comestível, gelatina e dióxido de titânio).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

BRUKINSA® está indicado:

- No tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior.
- No tratamento de pacientes adultos com Macroglobulinemia de Waldenström (MW).
- No tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Zona Marginal (LZM) recidivada ou refratário que receberam pelo menos um regime de tratamento baseado em anti-CD20.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Linfoma de Células do Manto (LCM)**

A eficácia do BRUKINSA® foi avaliada no BGB-3111-206 [NCT03206970], um estudo de fase 2, aberto, multicêntrico, de braço único, com 86 pacientes com LCM previamente tratado, que haviam recebido pelo menos uma terapia anterior. BRUKINSA® foi administrado por via oral na dose de 160 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana dos pacientes foi de 60,5 anos (variação de 34 a 75) e a maioria era do sexo masculino (78%). O tempo mediano desde o diagnóstico até a entrada no estudo foi de 30 meses (variação: 3 a 102) e o número mediano de terapias anteriores foi de 2 (variação: 1 a 4). Os regimes anteriores mais comuns foram baseados em CHOP (91%), seguidos por aqueles baseados em rituximabe (74%). A maioria dos pacientes apresentou envolvimento extranodal (71%) e doença refratária (52%). A variante blastoide do LCM estava presente em 14% dos pacientes. O escore de risco MIPI foi baixo em 58%, intermediário em 29% e alto em 13% dos pacientes.

A eficácia do BRUKINSA® também foi avaliada no BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], um estudo de fase 1/2, aberto, de escalonamento de dose, global, multicêntrico, de braço único, de doenças malignas de células B, no qual 32 pacientes com LCM previamente tratado receberam BRUKINSA®. BRUKINSA® foi administrado por via oral em doses de 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia. A idade mediana dos pacientes com LCM previamente tratado foi de 70 anos (variação de 42 a 86) e 38% dos pacientes tinham idade ≥ 75 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (69%) e caucasiana (78%). O escore de risco MIPI foi baixo em 28%, intermediário em 41% e alto risco em 31% dos pacientes.

A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os critérios de Lugano de 2014 em ambos os estudos, e o desfecho primário de eficácia foi a taxa de resposta global avaliada por um Comitê de Revisão Independente.

Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com LCM por Comitê de Revisão Independente

	Estudo BGB-3111-206 (N=86)	Estudo BGB-3111-AU-003 (N=32)
ORR (95% IC)	84% (74, 91)	84% (67, 95)
CR	59%	22%*
PR	24%	62%
DOR mediana em meses (95%IC)	19,5 (16,6, NE)	18,5 (12,6, NE)

ORR: taxa de resposta global, CR: resposta completa, PR: resposta parcial, DOR: duração da resposta, IC: intervalo de confiança, NE: não calculável

* Não foi requerido PET-FDG para avaliação da resposta.

Referências Bibliográficas

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-68.

- Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. Clin Cancer Res. 2020;26:4216-24.

- Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134:851-9.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

A eficácia de BRUKINSA® foi avaliada em ASPEN [NCT03053440], um estudo randomizado, de controle ativo, aberto, comparando BRUKINSA® e ibrutinibe em pacientes com MW e com a mutação MYD88 L265P (MYD88^{MUT}). Os pacientes da Coorte 1 (n = 201) foram randomizados 1:1 para receber BRUKINSA® 160 mg duas vezes ao dia ou ibrutinibe 420 mg uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pelo número de terapias anteriores (0 versus 1-3 versus > 3) e pelo status de CXCR4 (presença ou ausência de uma mutação semelhante a WHIM, medida pelo ensaio Sanger).

O principal resultado de eficácia foi a taxa de resposta definida como RP ou melhor, conforme avaliada por um Comitê de Revisão Independente (CRI) com base nos critérios de resposta do consenso padrão do Workshop Internacional em Macroglobulinemia de Waldenström's - 6 critérios (WIMW-6). Uma medida de resultado de eficácia adicional foi a duração da resposta (DuR).

A idade mediana dos pacientes foi de 70 anos (intervalo: 38 a 90) e 68% eram do sexo masculino. Do total de pacientes incluídos, 2% eram asiáticos, 91% eram brancos e 7% eram de raça desconhecida. O status de desempenho ECOG de 0 ou 1 estava presente em 93% dos pacientes no início do estudo e 7% tinham um status de desempenho ECOG básico de 2. Um total de 82% dos indivíduos tinha doença recidivada/refratária (R/R), com 85% tendo recebido anteriormente agentes alquilantes e 91% terapia com anti-CD20. O número médio de terapias anteriores em pacientes com doença recidivada/refratária foi de 1 (variação: 1 a 8). Um total de 91 (45%) pacientes tiveram alta pontuação pelo International Prognostic Scoring System (IPSS) para MW.

O estudo ASPEN não encontrou significância estatística para o objetivo primário de eficácia pré-especificado de CR + VGPR superior conforme avaliado por IRC, em pacientes com doença R/R.

Tabela 2: Taxa de resposta e duração da resposta com base na avaliação IRC em ASPEN

Categoria de Resposta	Padrão WIMW-6*		Modificado WIMW-6#	
	BRUKINSA® (N=102)	ibrutinibe (N=99)	BRUKINSA® (N=102)	ibrutinibe (N=99)
Taxa de resposta (CR+VGPR+PR), (%)	79 (77,5)	77 (77,8)	79 (77,5)	77 (77,8)
95% CI (%) ^a	(68,1, 85,1)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)	(68,3, 85,5)
Resposta completa (CR)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resposta parcial muito boa (VGPR)	16 (15,7)	7 (7,1)	29 (28,4)	19 (19,2)
Resposta parcial (PR), (%)	63 (61,8)	70 (70,7)	50 (49,0)	58 (58,6)
Duração de resposta (DOR), livre de eventos em 12 meses (95% CI) ^b	94,4% (85,8, 97,9)	87,9% (77,0, 93,8)	94,4% (85,8, 97,9)	87,9% (77,0, 93,8)

^a Intervalo de confiança de 95% de Clopper-Pearson bilateral.

^b Estimado pelo método de Kaplan-Meier com ICs de 95% estimados pelo método de Brookmeyer e Crowley.

* Os critérios do WIMW-6 (Owen et al, 2013) requerem a resolução completa da doença extramedular (EMD) em relação ao basal para que a VGPR seja considerada.

Os critérios WIMW-6 modificados (Treon, 2015) exigem uma redução da EMD em relação ao basal, para que a VGPR seja considerada.

ASPEN Coorte 2

A coorte 2 incluiu pacientes com MW MYD88 selvagem (MYD88^{WT}) ou com status de mutação MYD88 desconhecido (N = 26 e 2, respectivamente) e recebeu BRUKINSA® 160 mg duas vezes ao dia. A mediana de idade foi de 72 anos (intervalo: 39 a 87) com 43% > 75 anos, 50% eram do sexo masculino, 96% eram brancos e 4% não foram relatados (raça desconhecida). 86% dos pacientes tinham um status de desempenho ECOG basal 0 ou 1 e 14% tinham um status de desempenho basal de 2. Vinte e três dos 28 pacientes na coorte 2 tiveram doença recidivada ou refratária.

Na coorte 2, a resposta (CR + VGPR + PR) avaliada pelo IRC usando WIMW-6 ou WIMW-6 modificado foi observada em 50% (13 de 26 pacientes avaliáveis de resposta; IC de 95%: 29,9, 70,1).

Linfoma da Zona Marginal (LZM)

A eficácia de BRUKINSA® foi avaliada no estudo BGB-3111-214 [NCT03846427], um estudo aberto, multicêntrico e de braço único que avaliou 68 pacientes com LZM que receberam pelo menos uma terapia anterior baseada em anti-CD20. BRUKINSA® foi administrado por via oral na dosagem de 160 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A idade média foi de 70 anos (variação: 37 a 85); 55% eram homens; 38% tinham LZM extranodal, 38% nodal, 18% esplênico e 6% tinham subtipo desconhecido. O número médio de terapias sistêmicas anteriores foi de 2 (variação: 1 a 6), com 27% tendo 3 ou mais linhas de terapia sistêmica prévias; 88% tinham quimioterapia anterior com regimes à base de rituximabe; 32% tinham doença refratária na entrada no estudo.

A eficácia de BRUKINSA® também foi avaliada em BGB-3111-AU-003 [NCT02343120], um estudo aberto, multicêntrico, de braço único que incluiu 20 pacientes com LZM previamente tratado (45% tendo LZM extranodal, 25% nodal, 30% esplênico). BRUKINSA® foi administrado por via oral em doses de 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia. A mediana de idade foi de 70 anos (variação: 52 a 85); 50% eram do sexo masculino. O número médio de terapias sistêmicas anteriores foi de 2 (variação: 1 a 5), com 20% tendo 3 ou mais linhas de terapia sistêmica; 95% tinham quimioterapia anterior com regimes à base de rituximabe.

A eficácia foi baseada na taxa de resposta geral (ORR) e na duração da resposta avaliada por um Comitê de Revisão Independente (CRI) usando os critérios de Lugano de 2014 (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de eficácia pelo CRI em pacientes com LZM

Parâmetro	Estudo BGB-3111-214 (N=68*)	Estudo BGB-3111-AU-003 (N=20)
Taxa de resposta geral (baseado em TC) ^a		
ORR, n	37 (56%)	16 (80%)
(95% CI, %)	(43, 68)	(56, 94)
CR, n	13 (20%)	4 (20%)
PR, n	24 (36%)	12 (60%)
Tempo de resposta		
Média (intervalo), meses	2.9 (1,8, 11,1)	2.9 (2,6, 23,1)
Duração da resposta ^{b, c}		
Média DoR (95% CI), meses	NE (NE, NE)	NE (8,4, NE)
Taxa em 12 meses (95% CI)	85% (67, 93)	72% (40, 88)

*66 pacientes foram avaliados quanto à eficácia; dois pacientes foram excluídos da população de eficácia devido à falta de confirmação patológica central de MZL

ORR: taxa de resposta geral, CR: resposta completa, PR: resposta parcial, DoR: duração da resposta, CI: intervalo de confiança, NE: não estimável, TC: tomografia computadorizada

^a De acordo com os critérios de Lugano 2014 com base em TC. Os estudos por PET-FDG não foram considerados nesta avaliação de resposta.

^b Fundamentado na estimativa de Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para a DoR foi de 8,3 meses para o Estudo BGB-3111-214 e 31,4 meses para o Estudo BGB-3111-AU-003.

No estudo BGB-3111-214, a avaliação de ORR priorizando os resultados de PET-CT quando disponíveis (55 pacientes, sendo o restante avaliado por tomografia computadorizada) foi de 67% (IC de 95%: 54, 78) com uma taxa de CR de 26%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O zanubrutinibe é uma pequena enzima inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O zanubrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no sítio ativo da BTK, levando à inibição da atividade da BTK. A BTK é uma molécula sinalizadora das vias do receptor de antígeno de células B (BCR) e do receptor de citocina. Nas células B, a sinalização BTK resulta na ativação de vias necessárias para a proliferação, circulação, quimiotaxia e adesão de células B. Em estudos não clínicos, o zanubrutinibe inibiu a proliferação de células B malignas e reduziu o crescimento tumoral.

Farmacodinâmica

Ocupação da BTK em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e linfonodos

A ocupação mediana da BTK no estado de equilíbrio nas células mononucleares do sangue periférico foi mantida em 100% ao longo de 24 horas, com uma dose diária total de 320 mg de zanubrutinibe em pacientes com neoplasias de células B. A ocupação mediana da BTK, no estado de equilíbrio, nos linfonodos, foi de 94% a 100% após a administração das doses recomendadas e aprovada para uso.

Eletrofisiologia cardíaca

Nas doses recomendadas e aprovadas (160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia), não houve efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc. O efeito de BRUKINSA[®] no intervalo QTc em doses acima da exposição terapêutica não foi avaliado.

Farmacocinética

A concentração plasmática máxima de zanubrutinibe (C_{max}) e a área sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (AUC) aumentam proporcionalmente em uma faixa de dosagem de 40 mg a 320 mg (0,13 a 1 vez a dose diária total recomendada). Foi observado acúmulo sistêmico limitado de zanubrutinibe após administração repetida.

A média geométrica (% CV) da AUC diária do zanubrutinibe no estado de equilíbrio é de 2,099 (42%) ng·h/mL após 160 mg duas vezes ao dia e 1,917 (59%) ng·h/mL após 320 mg uma vez ao dia. A média geométrica (% CV) da C_{max} do zanubrutinibe no estado estacionário é de 295 (55%) ng/mL após 160 mg duas vezes ao dia e 537 (55%) ng/mL após 320 mg uma vez ao dia.

Absorção

O t_{max} mediano do zanubrutinibe é de 2 horas.

Efeito dos alimentos: não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC ou C_{max} do zanubrutinibe após a administração de uma refeição rica em gordura (aproximadamente 1.000 calorias com 50% do conteúdo calórico total em gordura) em indivíduos saudáveis.

Distribuição

A média geométrica (% CV) do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio do zanubrutinibe é 537 (73%) L. A ligação do zanubrutinibe às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 94% e a razão sangue-plasma é 0,7 a 0,8.

Eliminação

A meia-vida média ($t_{1/2}$) de zanubrutinibe é de aproximadamente 2 a 4 horas após uma dose oral única de zanubrutinibe de 160 mg ou 320 mg. A média geométrica (% CV) da depuração oral aparente (CL / F) de zanubrutinibe é 128 (58%) L/h.

Metabolismo

O zanubrutinibe é metabolizado principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 3A.

Excreção

Após uma dose única de 320 mg de zanubrutinibe radiomarcada em indivíduos saudáveis, aproximadamente 87% da dose foi recuperada nas fezes (38% inalteradas) e 8% na urina (menos de 1% inalterada).

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do zanubrutinibe com base na idade (19 a 90 anos), sexo, raça (asiática, caucasiana e outras), peso corporal (36 a 144 kg) ou insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina [CLCr] \geq 15 mL/min, conforme estimado por Cockcroft-Gault). O efeito da diálise na farmacocinética do zanubrutinibe é desconhecido.

Comprometimento hepático

A AUC total do zanubrutinibe aumentou 11% em indivíduos com comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh), 21% em indivíduos com comprometimento hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e 60% em indivíduos com comprometimento hepático grave (Classe C de Child-Pugh) em relação a indivíduos com função hepática normal. A AUC não ligada do zanubrutinibe aumentou 23% em indivíduos com comprometimento hepático leve (classe A de Child-Pugh), 43% em indivíduos com comprometimento hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e 194% em indivíduos com comprometimento hepático grave (Classe C de Child-Pugh) em relação a indivíduos com função hepática normal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BRUKINSA[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a zanubrutinibe ou qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hemorragia

Eventos hemorrágicos fatais e graves ocorreram em pacientes com neoplasias hematológicas tratadas com BRUKINSA[®] em monoterapia. Foram notificados eventos hemorrágicos de grau 3 ou superior, incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal, hematúria e hemotórax em 3,4% dos pacientes tratados com BRUKINSA[®] em monoterapia. Eventos hemorrágicos de qualquer grau, incluindo púrpura e petéquias, ocorreram em 35% dos pacientes.

Ocorreram eventos hemorrágicos em pacientes com e sem terapia antiplaquetária ou anticoagulação concomitante. A administração concomitante de BRUKINSA[®] com medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes pode aumentar ainda mais o risco de hemorragia.

Monitore sinais e sintomas de sangramento. Descontinue BRUKINSA[®] se ocorrer hemorragia intracraniana de qualquer grau. Considere o risco-benefício de suspender BRUKINSA[®] por 3-7 dias antes e após a cirurgia, dependendo do tipo de cirurgia e do risco de sangramento.

Infecções

Ocorreram infecções fatais e graves (incluindo bactérias, vírus ou fungos) e infecções oportunistas em pacientes com neoplasias hematológicas tratadas com BRUKINSA[®] em monoterapia. Infecções de grau 3 ou superior ocorreram em 27% dos pacientes, mais comumente pneumonia. A infecção mais comum de grau 3 ou superior foi pneumonia. Ocorreram infecções devido à reativação do vírus da hepatite B (HBV).

Considere a profilaxia para o vírus herpes simples, pneumonia por *pneumocystis jiroveci* e outras infecções, de acordo com o padrão de cuidado em pacientes com risco aumentado de infecções. Monitore e avalie os pacientes em busca de febre ou outros sinais e sintomas de infecção e trate adequadamente.

Citopenias

Citopenias de grau 3 ou 4, incluindo neutropenia (26%), trombocitopenia (11%) e anemia (8%) com base em medições laboratoriais, foram relatadas em pacientes tratados com BRUKINSA[®] em monoterapia. Neutropenia de grau 4 ocorreu em 13% dos pacientes, e trombocitopenia de grau 4 ocorreu em 3,6% dos pacientes.

Monitore o hemograma completo regularmente durante o tratamento e interrompa o tratamento, reduza a dose ou descontinue o tratamento conforme necessário. Trate com fator de crescimento ou transfusões, conforme necessário.

Segunda malignidade primária

As segundas malignidades primárias, incluindo carcinoma não cutâneo, ocorreram em 14% dos pacientes tratados com BRUKINSA[®] em monoterapia. A segunda neoplasia primária mais frequente foi o câncer de pele não melanoma, relatado em 8% dos pacientes.

Outras segundas neoplasias primárias incluíram tumores sólidos malignos (4,0%), melanoma (1,7%) e neoplasias hematológicas (1,2%). Aconselhe os pacientes a usar proteção solar e monitore os pacientes quanto ao desenvolvimento de segundas malignidades primárias.

Arritmias cardíacas

Ocorreram fibrilação atrial e flutter atrial em 3,2% dos pacientes tratados com BRUKINSA® em monoterapia. Pacientes com fatores de risco cardiológico, hipertensão e infecções agudas podem ter risco aumentado. Eventos de grau 3 ou superior foram relatados em 1,1% dos pacientes tratados com BRUKINSA® em monoterapia. Monitore sinais e sintomas de fibrilação atrial e flutter atrial e maneje conforme apropriado.

Populações Especiais

Pacientes idosos

Dos 847 pacientes em estudos clínicos com BRUKINSA®, 53% tinham ≥ 65 anos de idade, enquanto 20% tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais em segurança ou eficácia entre pacientes jovens e idosos.

Pacientes pediátricos

Segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhuma modificação da dosagem é recomendada em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (ClCr ≥ 15 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault). Monitore as reações adversas BRUKINSA® em pacientes em diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Não são necessárias modificações da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada foram tratados em estudos clínicos com zanubrutinibe.

A dose recomendada de zanubrutinibe para pacientes com insuficiência hepática grave é de 80 mg por via oral, duas vezes ao dia. A segurança de zanubrutinibe não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave. Recomenda-se monitorar esses pacientes de perto para reações adversas com zanubrutinibe.

Gravidez

Teste de gravidez

O teste de gravidez é recomendado para mulheres com potencial reprodutivo antes de iniciar a terapia com BRUKINSA®.

Com base nos resultados de estudos em animais, BRUKINSA® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas. Não existem dados disponíveis sobre o uso de BRUKINSA® em mulheres grávidas para avaliar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves, aborto espontâneo ou resultados maternos ou fetais adversos. Em estudos de reprodução animal, a administração oral de zanubrutinibe em ratas grávidas durante o período de organogênese foi associada à malformação cardíaca fetal em exposições aproximadamente 5 vezes maiores que a humana. As mulheres devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem tomando BRUKINSA®. Se BRUKINSA® for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando BRUKINSA®, ela deve ser informada do risco potencial para o feto.

O risco estimado de defeitos congênitos importantes e aborto para a população indicada é desconhecido. Todas as gestações têm um risco histórico de defeitos de nascença, aborto ou outros resultados adversos. Na população geral dos EUA, o risco estimado de defeitos congênitos importantes e aborto em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Os homens devem ser aconselhados a não conceber um filho durante o tratamento com BRUKINSA® e por pelo menos 1 semana após a última dose de BRUKINSA®.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não existem dados sobre a presença de zanubrutinibe ou dos seus metabólitos no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves de BRUKINSA® em uma criança amamentada, as mulheres lactantes devem ser aconselhadas a não amamentarem durante o tratamento com BRUKINSA® e por pelo menos duas semanas após a última dose.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: fadiga, tontura e astenia foram reportadas em alguns pacientes tomando BRUKINSA® e devem ser considerados quando avaliar a capacidade do paciente para dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outras drogas:

Tabela 4: Interações medicamentosas que afetam o zanubrutinibe

Inibidores moderados e fortes de CYP3A	
Impacto clínico	A coadministração com um inibidor moderado ou forte do CYP3A aumenta a C_{max} e AUC do zanubrutinibe [ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS], o que pode aumentar o risco de toxicidade por BRUKINSA®.
Prevenção ou manejo	Reduza a dose de BRUKINSA® quando coadministrado com inibidores moderados ou fortes do CYP3A [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR].
Indutores CYP3A moderados e fortes	
Impacto clínico	A coadministração com um indutor CYP3A moderado ou forte diminui a C_{max} e a AUC do zanubrutinibe [ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS], o que pode reduzir a eficácia de BRUKINSA®.
Prevenção ou manejo	Evite a coadministração de BRUKINSA® com indutores CYP3A moderados ou fortes CYP3A [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR].

Estudos clínicos e abordagens informadas por modelo

Inibidores do CYP3A: a coadministração de doses múltiplas de inibidores do CYP3A aumenta a C_{max} e a AUC do zanubrutinibe (Tabela 5).

Tabela 5: Aumento observado ou previsto na exposição ao zanubrutinibe após a administração concomitante de inibidores da CYP3A

Coadministrado Inibidor de CYP3A	Aumento do zanubrutinibe	
	C_{max}	AUC
	Observado	
Itraconazol (200 mg uma vez ao dia)	157%	278%
	Previsto	
Clarithromicina (250 mg três vezes ao dia)	175%	183%
Diltiazem (60 mg três vezes ao dia)	151%	157%
Eritromicina (500 mg quatro vezes ao dia)	284%	317%
Fluconazol (200 mg uma vez ao dia)	179%	177%
Fluconazol (400 mg uma vez ao dia)	270%	284%

Indutores do CYP3A: a administração concomitante de doses múltiplas de rifampicina (forte indutor do CYP3A) diminuiu a C_{max} do zanubrutinibe em 92% e a AUC em 93%.

Prevê-se que a administração concomitante de doses múltiplas de efavirenz (indutor moderado do CYP3A) diminua a C_{max} do zanubrutinibe em 58% e a AUC em 60%.

Substratos do CYP3A: a administração concomitante de doses múltiplas de zanubrutinibe diminui a C_{max} do midazolam em 30% (substrato do CYP3A) e AUC em 47%.

Substratos do CYP2C19: a administração concomitante de doses múltiplas de zanubrutinibe diminui a C_{max} do omeprazol em 20% (substrato do CYP2C19) e AUC em 36%.

Outros substratos do CYP: não foram observadas diferenças clinicamente significativas com a farmacocinética da varfarina (substrato do CYP2C9) quando coadministrada com zanubrutinibe.

Sistemas de Transporte: a coadministração de doses múltiplas de zanubrutinibe aumentou a C_{max} da digoxina em 34% (substrato da gp-P) e na AUC em 11%. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da rosuvastatina (substrato BCRP) quando coadministrado com zanubrutinibe.

Agentes redutores de ácido gástrico: não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do zanubrutinibe quando coadministrado com agentes redutores de ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor H2).

Estudos *in-vitro*

Enzimas CYP: o zanubrutinibe é um indutor do CYP2B6 e CYP2C8.

Sistemas de transporte: é provável que o zanubrutinibe seja um substrato da P-gp. O zanubrutinibe não é um substrato ou inibidor de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BRUKINSA® (zanubrutinibe) apresenta prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Após aberto, BRUKINSA® é válido por 4 (quatro) meses.

O medicamento é apresentado em embalagem com um frasco de tampa resistente a crianças.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Cápsula dura opaca branca a esbranquiçada marcada com “ZANU 80” em tinta preta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de BRUKINSA® (zanubrutinibe) é de 160 mg por via oral duas vezes ao dia ou 320 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

BRUKINSA® pode ser tomado com ou sem alimentos. Oriente os pacientes a engolir as cápsulas duras inteiras com água. Oriente os pacientes a não abrir, quebrar ou mastigar as cápsulas duras. Se perder uma dose de BRUKINSA®, esta deve ser tomada o mais rapidamente possível no mesmo dia, com o retorno ao horário normal no dia seguinte.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Insuficiência hepática: a dose recomendada de BRUKINSA® para pacientes com insuficiência hepática grave é de 80 mg por via oral duas vezes ao dia [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS].

Interações medicamentosas: as modificações de dose recomendadas de BRUKINSA® para interações medicamentosas são fornecidas na Tabela 6 [ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

Tabela 6: Modificações de dose para uso com inibidores ou indutores do CYP3A

Drogas coadministradas	Dose recomendada de BRUKINSA®
Inibidor forte de CYP3A	80 mg uma vez ao dia Interrompa a dose conforme recomendado para reações adversas [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR].
Inibidor moderado de CYP3A	80 mg duas vezes ao dia Modifique a dose conforme recomendado para reações adversas [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR].
Indutor CYP3A moderado ou forte	Evite o uso concomitante.

Após a descontinuação de um inibidor da CYP3A, retome a dose anterior de BRUKINSA® [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

Modificações de dosagem para reações adversas

As modificações recomendadas da dose de BRUKINSA® para reações adversas de Grau 3 ou superiores são fornecidas na Tabela 7:

Tabela 7: Modificação de dose recomendada para reação adversa

Evento	Ocorrência de reações adversas	Modificação dose (Dose inicial: 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia)
Toxicidades hematológicas [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]		
Neutropenia febril de grau 3 Trombocitopenia de grau 3 com sangramento significativo Neutropenia de grau 4 (com duração de mais de 10 dias consecutivos) Trombocitopenia de grau 4 (com duração de mais de 10 dias consecutivos)	Primeiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal: Reiniciar com 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia.
	Segundo	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal: Reiniciar com 80 mg duas vezes ao dia ou 160 mg uma vez ao dia.
	Terceiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal: Reiniciar com 80 mg uma vez ao dia.

Evento	Ocorrência de reações adversas	Modificação dose (Dose inicial: 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia)
Toxicidades hematológicas [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]		
	Quarto	Descontinue BRUKINSA®
Toxicidades não hematológicas [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]		
Toxicidade não hematológica de grau 3 ou 4 *	Primeiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal : Reiniciar com 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia ^.
	Segundo	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal: Reiniciar com 80 mg duas vezes ao dia ou 160 mg uma vez ao dia.
	Terceiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez que a toxicidade tenha resolvido para Grau 1 ou inferior ou voltado ao basal: Reiniciar com 80 mg uma vez ao dia.
	Quarto	Descontinue BRUKINSA®

* Avalie o benefício-risco antes de retomar o tratamento para uma toxicidade não hematológica de Grau 4.

^ Avalie o benefício-risco antes de retomar o tratamento com a mesma dose para toxicidade não hematológica de Grau 4.

A linfocitose assintomática não deve ser considerada uma reação adversa, e esses pacientes devem continuar tomando BRUKINSA®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados de ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES refletem a exposição a BRUKINSA® em sete ensaios clínicos, administrado como um agente único a 160 mg duas vezes ao dia em 730 pacientes, a 320 mg uma vez ao dia em 105 pacientes e a 40 mg a 160 mg uma vez ao dia (0,125 a 0,5 vezes a dosagem recomendada) em 12 pacientes. Entre 847 pacientes que receberam BRUKINSA®, 34% foram expostos por pelo menos 1 ano, 57% foram expostos por pelo menos 2 anos e 6% foram expostos por pelo menos 3 anos.

Nesta população de segurança agrupada, as reações adversas mais comuns, incluindo anormalidades laboratoriais, que ocorreram em ≥ 30% dos pacientes que receberam BRUKINSA® foram diminuição da contagem de neutrófilos (54%), infecção do trato respiratório superior (47%), diminuição da contagem de plaquetas (14%), hemorragia (35%), contagem de linfócitos diminuída (31%), erupção cutânea (31%) e dor musculoesquelética (30%).

Linfoma de células do manto (LCM)

A segurança de BRUKINSA® foi avaliada em 118 pacientes com LCM que receberam pelo menos uma terapia anterior em dois ensaios clínicos de braço único, BGB-3111-206 [NCT03206970] e BGB-3111AU-003 [NCT02343120]. A idade mediana dos pacientes que receberam BRUKINSA® nos estudos BGB-3111-206 e BGB-3111-AU-003 foi de 62 anos (intervalo: 34 a 86), 75% eram do sexo masculino, 75% eram asiáticos, 21% eram brancos e 94% tinham um status de desempenho de ECOG de 0 a 1. Os pacientes tinham uma mediana de 2 linhas de terapia anteriores (intervalo: 1 a 4). O estudo BGB-3111-206 exigiu uma contagem de plaquetas ≥ 75 x 10⁹/L e uma contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1 x 10⁹/L independente do suporte de fator de crescimento, enzimas hepáticas ≤ 2,5 x limite superior da normalidade, bilirrubina total ≤ 1,5 x limite superior da normalidade. O estudo BGB-3111-AU-003 exigiu uma contagem de plaquetas ≥ 50 x 10⁹/L e uma contagem absoluta de neutrófilos ≥ 1 x 10⁹/L, independentemente do suporte ao fator de crescimento, enzimas hepáticas ≤ 3 x limite superior da bilirrubina total normal ≤ 1,5 x limite superior da normalidade. Ambos os ensaios necessários em CLcr ≥ 30 mL/min. Ambos os ensaios excluíram pacientes com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas prévio, exposição a um inibidor da BTK, infecção conhecida pelo HIV e evidência sorológica de infecção ativa pela hepatite B ou hepatite C e pacientes que necessitassem de fortes inibidores da CYP3A ou fortes indutores da CYP3A. Os pacientes receberam BRUKINSA® 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia. Entre os pacientes que receberam BRUKINSA®, 79% foram expostos por 6 meses ou mais e 68% foram expostos por mais de um ano.

Eventos fatais dentro de 30 dias da última dose de BRUKINSA® ocorreram em 8 (7%) dos 118 pacientes com LCM. Os casos fatais incluíram pneumonia em 2 pacientes e hemorragia cerebral em um paciente.

Reações adversas graves foram relatadas em 36 pacientes (31%). As reações adversas graves mais frequentes que ocorreram foram pneumonia (11%) e hemorragia (5%).

Dos 118 pacientes com LCM tratados com BRUKINSA®, 8 (7%) pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas nos estudos. A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do tratamento foi pneumonia (3,4%). Um (0,8%) paciente apresentou reação adversa, levando à redução da dose (hepatite B).

Tabela 8: Reações adversas (≥ 10%) em pacientes que recebem BRUKINSA® em ensaios BGB-3111-206 e BGB-3111-AU-003

Sistema/Órgão	Frequência (todos os graus)	Reações adversas	Porcentagem de pacientes (N = 118)	
			Todos os graus (%)	Grau 3 ou Superior (%)
Sangue e sistema linfático	Muito comum	Neutropenia e contagem de neutrófilos diminuídos	38	15
		Trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuídas	27	5
		Leucopenia e contagem de glóbulos brancos diminuídos	25	5
		Anemia e hemoglobina diminuída	14	8
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório superior ¶	39	0
		Pneumonia §	15	10 [^]
		Infecção do trato urinário	11	0,8
Pele e tecido subcutâneo	Muito comum	Erupção	36	0
		Hematomas *	14	0
Gastrointestinais	Muito comum	Diarreia	23	0,8
		Constipação	13	0
Vasculares	Muito comum	Hipertensão	12	3,4
		Hemorragia †	11	3,4 [^]
Musculoesqueléticos e tecido conjuntivo	Muito comum	Dor musculoesquelética ‡	14	3,4
Metabólicos e nutricionais	Muito comum	Hipocalcemia	14	1,7
Respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito comum	Tosse	12	0

[^] Inclui reação adversa fatal

* Hematoma inclui todos os termos relacionados com hematoma, contusão, equimoses.

† Hemorragia inclui todos os termos relacionados contendo hemorragia, hematoma.

‡ Dor musculoesquelética inclui dor musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor nas costas, artralgia, artrite

§ Pneumonia inclui pneumonia, pneumonia fúngica, pneumonia criptocócica, pneumonia estreptocócica, pneumonia atípica, infecção pulmonar, infecção do trato respiratório inferior, infecção bacteriana do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório inferior.

| Erupção inclui todos os termos relacionados que contêm erupção.

¶ A infecção do trato respiratório superior inclui infecção do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior

Outras reações adversas clinicamente significativas que ocorreram em <10% dos pacientes com linfoma de células do manto incluem hemorragia grave (definida como hemorragia ≥ Grau 3 ou hemorragia do SNC de qualquer grau) (5%), hiperuricemia (6%) e dor de cabeça (4,2%).

Tabela 9: Anormalidades laboratoriais selecionadas * (> 20%) em pacientes com LCM nos estudos BGB-3111-206 e BGB-3111-AU-003

Parâmetros laboratoriais	Frequência (todos os graus)	Porcentagem de pacientes (N = 118)
Anormalidades hematológicas		

Neutrófilos diminuídos	Muito comum	45	20
Plaquetas diminuídas	Muito comum	40	7
Hemoglobina diminuída	Muito comum	27	6
Linfocitose †	Muito comum	41	16
Anormalidades químicas			
Aumento do ácido úrico no sangue	Muito comum	29	2,6
Aumento ALT	Muito comum	28	0,9
Aumento bilirrubina	Muito comum	24	0,9

* Com base em medições de laboratório.

† A linfocitose assintomática é um efeito conhecido da inibição de BTK.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

A segurança de BRUKINSA® foi investigada em duas coortes do Estudo BGB-3111-302 (ASPEN). A coorte 1 incluiu 199 pacientes com MW com mutação MYD88 (MYD88^{MUT}), randomizados e tratados com BRUKINSA® (101 pacientes) ou ibrutinibe (98 pacientes). O ensaio também incluiu um braço não randomizado, coorte 2, com 26 pacientes com MW de tipo selvagem para o MYD88 (MYD88^{WT}) e 2 pacientes com status MYD88 desconhecido.

Entre os pacientes que receberam BRUKINSA®, 93% foram expostos por 6 meses ou mais, e 89% foram expostos por mais de 1 ano. Na coorte 1 da população de segurança do estudo ASPEN (N = 101), a mediana de idade dos pacientes que receberam BRUKINSA® foi de 70 anos (45-87 anos); 67% eram do sexo masculino, 86% eram brancos, 4% eram asiáticos e 10% não foram relatados (raça desconhecida). Na coorte 2 da população de segurança do estudo ASPEN (N = 28), a idade mediana dos pacientes que receberam BRUKINSA® foi de 72 (39-87 anos); 50% eram do sexo masculino, 96% eram brancos e 4% não foram relatados (raça desconhecida).

Na coorte 1, reações adversas graves ocorreram em 44% dos pacientes que receberam BRUKINSA®. As reações adversas graves em > 2% dos pacientes incluíram gripe (3%), pneumonia (4%), neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos (3%), hemorragia (4%), piroxia (3%) e neutropenia febril (3%). Na coorte 2, reações adversas graves ocorreram em 39% dos pacientes. As reações adversas graves em > 2 pacientes incluíram pneumonia (14%).

A descontinuação permanente de BRUKINSA® devido a uma reação adversa ocorreu em 2% dos pacientes na coorte 1 e incluiu hemorragia (1 paciente), neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos (1 paciente); na coorte 2, a descontinuação permanente de BRUKINSA® devido a uma reação adversa ocorreu em 7% dos pacientes e incluiu hemorragia subdural (1 paciente) e diarreia (1 paciente).

As interrupções da dosagem de BRUKINSA® devido a uma reação adversa ocorreram em 32% dos pacientes na coorte 1 e em 29% na coorte 2. As reações adversas que exigiram a interrupção da dosagem em > 2% dos pacientes incluíram neutropenia, vômitos, hemorragia, trombocitopenia e pneumonia na coorte 1. As reações adversas que levaram à interrupção da dosagem em > 2 pacientes na coorte 2 incluíram pneumonia e piroxia.

As reduções de dose de BRUKINSA® devido a uma reação adversa ocorreram em 11% dos pacientes na coorte 1 e em 7% na coorte 2. As reações adversas que exigiram reduções de dose em > 2% dos pacientes incluíram neutropenia na coorte 1. Reações adversas levando à redução de dose ocorreram em 2 pacientes na coorte 2 (cada um com um evento: diarreia e pneumonia).

Tabela 10: Reações adversas (≥ 10%) ocorrendo em pacientes com MW que receberam BRUKINSA® na coorte 1

Sistema corporal	Frequência (todos os graus)	Reações adversas	BRUKINSA® (N=101)		ibrutinibe (N=98)	
			Todos os graus	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus	Grau 3 ou 4 (%)
			(%)		(%)	(%)
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório superior †	44	0	40	2
		Pneumonia §	12	4	26	10
		Infecção do trato urinário	11	0	13	2
Problemas gastrointestinais	Muito comum	Diarreia	22	3	34	2
		Náusea	18	0	13	1
		Constipação	16	0	7	0
		Vômito	12	0	14	1

Sistema corporal	Frequência (todos os graus)	Reações adversas	BRUKINSA® (N=101)		ibrutinibe (N=98)	
			Todos os graus	Grau 3 ou 4 (%)	Todos o graus	Grau 3 ou 4 (%)
			(%)		(%)	
Transtornos gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Fatigue #	31	1	25	1
		Pirexia	16	4	13	2
		Edema periférico	12	0	20	0
Afeções do tecido cutâneo e subcutâneo	Muito comum	Hematomas *	20	0	34	0
		Irritação na pele ¹	29	0	32	0
		Prurido	11	1	6	0
Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor musculoesquelética ‡	45	9	39	1
		Espasmos musculares	10	0	28	1
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça	18	1	14	1
		Tontura	13	1	12	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Tosse	16	0	18	0
		Dispnea	14	0	7	0
Distúrbios vasculares	Muito comum	Hemorragia †	42	4	43	9
		Hipertensão	14	9	19	14

* Hematoma inclui todos os termos relacionados que contém "hematoma", "contusão" ou "equimose".

† A hemorragia inclui epistaxe, hematúria, hemorragia conjuntival, hematoma, hemorragia retal, hemorragia periorbital, hemorragia bucal, hemorragia pós-procedimento, hemoptise, hemorragia cutânea, hemorragia hemorroidal, hemorragia de ouvido, hemorragia ocular, hemorragia periorbital, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal inferior, hematoma espontâneo, hematoma traumático, hemorragia intracraniana traumática, hemorragia tumoral, hemorragia retiniana, hematoquezia, diarreia hemorrágica, hemorragia, melena, hematoma pós-procedimento, hematoma pós-lesional, hemorragia anal hemorragia, hemorragia no local do estoma, hemorragia subaracnóidea.

#Fadiga inclui astenia, fadiga, letargia.

‡ Dor musculoesquelética inclui dor nas costas, artralgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, mialgia, dor óssea, dor na coluna, dor musculoesquelética no peito, dor no pescoço, artrite, desconforto musculoesquelético.

§Pneumonia inclui infecção do trato respiratório inferior, infiltração pulmonar, pneumonia, aspiração de pneumonia, pneumonia viral.

“Erupção cutânea inclui todos os termos relacionados erupção cutânea, erupção maculopapular, eritema, erupção cutânea eritematosa, erupção medicamentosa, dermatite alérgica, dermatite atópica, erupção cutânea pruriginosa, dermatite, fotodermatose, dermatite acneiforme, dermatite de estase, erupção cutânea vasculítica, erupção cutânea palpebral, urticária, toxicidade cutânea.

¶ A infecção do trato respiratório superior inclui infecção do trato respiratório superior, laringite, nasofaringite, sinusite, rinite, infecção viral do trato respiratório superior, faringite, infecção por rinovírus, congestão do trato respiratório superior.

As reações adversas clinicamente relevantes em <10% dos pacientes que receberam BRUKINSA® incluíram infecção localizada, fibrilação atrial ou flutter atrial e hematúria.

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais selecionadas * (≥ 20%) que pioraram desde o início do tratamento em pacientes com MW que receberam BRUKINSA® na coorte 1

Anormalidades laboratoriais	BRUKINSA® ¹		ibrutinibe ¹	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas				

Anormalidades laboratoriais	BRUKINSA® ¹		ibrutinibe ¹	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Diminuição de neutrófilos	50	24	34	9
Diminuição de plaquetas	35	8	39	5
Diminuição de hemoglobina	20	7	20	7
Anormalidades químicas				
Aumento de bilirrubina	12	1.0	33	1.0
Diminuição de cálcio	27	2.0	26	0
Aumento de creatinina	31	1.0	21	1.0
Aumento de glicose	45	2.3	33	2.3
Aumento de potássio	24	2.0	12	0
Aumento de uréia	16	3.2	34	6
Diminuição de fosfato	20	3.1	18	0

* Com base em medições de laboratório.

¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 86 a 101 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Linfoma da zona marginal (LZM)

A segurança de BRUKINSA® foi avaliada em 88 pacientes com LZM previamente tratado em dois estudos clínicos de braço único, BGB-3111-214 e BGB-3111-AU-003. Os estudos exigiram uma contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, contagem de plaquetas ≥ 50 ou $\geq 75 \times 10^9/L$ e função hepática adequada e excluíram os pacientes que requerem um inibidor ou indutor forte do CYP3A. Os pacientes receberam BRUKINSA® 160 mg duas vezes ao dia (97%) ou 320 mg uma vez ao dia (3%). A mediana de idade em ambos os estudos combinados foi de 70 anos (intervalo: 37 a 95), 52% eram do sexo masculino, 64% eram caucasianos e 19% eram asiáticos. A maioria dos pacientes (92%) tinha um status de desempenho ECOG de 0 a 1. Oitenta por cento (80%) receberam BRUKINSA® por 6 meses ou mais, e 67% receberam tratamento por mais de um ano.

Duas reações adversas fatais (2,3%) ocorreram dentro de 30 dias da última dose de BRUKINSA®, incluindo infarto do miocárdio e morte relacionada a COVID-19.

Reações adversas graves ocorreram em 40% dos pacientes. As reações adversas graves mais frequentes foram pirexia (8%) e pneumonia (7%).

As reações adversas levam à descontinuação do tratamento em 6% dos pacientes, redução da dose em 2,3% e interrupção da dose em 34%. A principal causa de modificação da dose foram infecções do trato respiratório (13%).

Tabela 12: Reações adversas ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes com LZM que receberam BRUKINSA®

Sistema corporal	Frequência (todos os graus)	Reações adversas	BRUKINSA® (N=88)	
			Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infecções e infestações	Muito comum	Infecções do trato respiratório superior ^a	26	3,4
		Infecção do trato urinário ^b	11	2,3
		Pneumonia ^{c†}	10	6
Problemas gastrointestinais	Muito comum	Diarreia ^d	25	3,4
		Dor abdominal ^e	14	2,3
		Náusea	13	0
Problemas do tecido cutâneo e subcutâneo	Muito comum	Hematomas ^f	24	0
		Irritação na pele ^g	21	0

Sistema corporal	Frequência (todos os graus)	Reações adversas	BRUKINSA® (N=88)	
			Todos graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Problemas musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor musculoesquelética ^b	27	1,1
Problemas vasculares	Muito comum	Hemorragia ⁱ	23	1,1
Transtornos gerais	Muito comum	Fadiga ^j	21	2,3
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito comum	Tosse ^k	10	0

[†] Inclui 2 eventos fatais de pneumonia COVID-19.

^aInfeções do trato respiratório superior incluem infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, amigdalite, rinite, infecção viral do trato respiratório superior.

^bA infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário, cistite, infecção do trato urinário por Escherichia, pielonefrite, cistite.

^cPneumonia inclui pneumonia COVID-19, pneumonia, aspergilose broncopulmonar, infecção do trato respiratório inferior, pneumonia em organização.

^dA diarreia inclui diarreia e diarreia hemorrágica.

^eA dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal.

^fHematomas incluem contusão, equimoses, tendência aumentada para hematomas, contusão pós-procedimento.

^gErupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, dermatite, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite de contato, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, eritema, reação de fotossensibilidade, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, dermatite seborreica.

^hDor musculoesquelética inclui dor nas costas, artralgia, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética no peito, dor nos ossos, desconforto musculoesquelético, dor no pescoço.

ⁱHemorragia inclui epistaxe, hematúria, hemorragia hemorroidária, hematoma, hemoptise, hemorragia conjuntival, diarreia hemorrágica, hemorragia do trato urinário, hemorragia bucal, hematoma pulmonar, hematoma subcutâneo, sangramento gengival, melena, hemorragia gastrointestinal superior.

^jFadiga inclui fadiga, letargia, astenia.

As reações adversas clinicamente relevantes em <10% dos doentes que receberam BRUKINSA® incluíram neuropatia periférica, doenças malignas secundárias primárias, tonturas, edema, cefaleia, petéquias, púrpura e fibrilação ou flutter atrial.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥ 20%) que pioraram desde o início do tratamento em pacientes com LZM

Anormalidades Laboratoriais ¹	BRUKINSA [®]	
	Todos os graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas		
Diminuição de neutrófilos	43	15
Diminuição de plaquetas	33	10
Diminuição de linfócitos	32	8
Diminuição de hemoglobina	26	6
Anormalidades Químicas		
Aumento de glicose	54	4,6
Aumento de creatinina	34	1,1
Diminuição de fosfato	27	2,3
Diminuição de cálcio	23	0
Aumento de ALT	22	1,1

¹ O denominador usado para calcular a taxa variou de 87 a 88 com base no número de pacientes que tinham pelo menos um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis referentes à superdosagem com BRUKINSA[®].

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS n°: 1.2214.0116
Farm. Resp.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP n°: 32.700

Fabricado por:
Catalent CTS, LLC
Kansas City, MO - EUA

Embalado por:
AndersonBrecon Inc.
Rockford, IL
(embalagem primária e secundária)
Ou
Adium Pharma
Montevideu – Uruguai
(embalagem secundária)

Importado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
CNPJ n° 55.980.684/0001-27

SAC 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 07/08/2023.

BRUKINSA[®] é uma marca registrada de propriedade da BeiGene, Ltd.

© BeiGene, Ltd. 2021



VPS 0002/04

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
13/10/2021	4042897/21-5	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/09/2021	3542513/21-0	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	08/09/2021	SUBMISSÃO INICIAL	VPS 0002/01	80 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
18/11/2022	4953907/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/12/2021	7758017/21-6 7778859/21-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/10/2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS 0002/02	80 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
09/01/2023	0022338/23-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	09/01/2023	DIZERES LEGAIS	VPS 0002/03	80 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
04/09/2023		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2023	0323254/23-9	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	07/08/2023	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS 0002/04	80 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRAINDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPÉRDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.