

BRUKINSA[®]

(zanubrutinibe)

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® (zanubrutinibe) 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 refratária que receberam pelo menos um regime de tratamento baseado em anti-CD20.
- no tratamento de pacientes adultos com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) ou Linfoma Linfocítico de Células Pequenas (LLCP).
- no tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário, em combinação com obinutuzumabe, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.

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 tratados, 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	Estudo BGB-3111-AU-003
	(N=86)	(N=32)
ORR (95% IC)	84% (74, 91)	84% (67, 95)
CR	59%	22%*
PR	24%	62%
DdR 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, DdR: duração da resposta, IC: intervalo de confiança, NE: não calculável

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

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

A eficácia de BRUKINSA[®] foi avaliada no 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 Waldenström's- 6 (WIMW-6). Uma medida de resultado de eficácia adicional foi a duração da resposta (DoR).

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 (DdR), 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 CRI 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 66 pacientes com LZM que receberam pelo menos uma terapia anterior baseada em anti-CD20. 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 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 global (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=66)	Estudo BGB-3111-AU-003 (N=20)
Taxa de resposta global (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		
Media (intervalo), meses	2.9 (1,8, 11,1)	2.9 (2,6, 23,1)
Duração da resposta ^{b, c}		
Media DdR (95% CI), meses	NE (NE, NE)	NE (8,4, NE)
Taxa em 12 meses (95% CI)	85% (67, 93)	72% (40, 88)

ORR: taxa de resposta global, CR: resposta completa, PR: resposta parcial, DdR: 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 DdR 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%.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Células Pequenas (LLC/LLCP)

A eficácia de BRUKINSA[®] em pacientes com LLC/LLCP foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados.

SEQUOIA

A eficácia de BRUKINSA[®] em pacientes com LLC/LLCP não tratados anteriormente foi avaliada em um estudo aberto multicêntrico (SEQUOIA; NCT0333633). O estudo exigia que os pacientes fossem inadequados para a terapia com FCR definida como idade ≥ 65 anos ou idade de 18 a < 65 com uma Escala de Avaliação Cumulativa de Doenças (CIRS) total > 6 , depuração de creatinina de 30 a 69 mL/min ou histórico de doença grave ou infecção recorrente. Os pacientes sem Deleção do 17p (del 17p) foram randomizados para receber BRUKINSA[®] 160 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (n=241) ou bendamustina mais rituximabe (BR) por 6 ciclos (n=238). Administrou-se bendamustina a 90 mg/m²/dia por via intravenosa nos primeiros 2 dias de cada ciclo, e o rituximabe foi administrado a 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6 com um duração do ciclo de 28 dias. A randomização foi estratificada por idade, estágio Binet, estado mutacional da cadeia pesada da região variável da imunoglobulina (IGHV) e região geográfica.

Além disso, o mesmo esquema de BRUKINSA[®] foi avaliado em 110 pacientes com LLC/LLCP com del17p não tratados anteriormente em uma coorte não randomizada.

A eficácia é resumida de acordo com a coorte.

Coorte randomizada: LLC/LLCP não tratada anteriormente sem deleção do 17p

Na coorte randomizada de pacientes com LLC/LLCP não tratados anteriormente sem deleção do 17p, a mediana de idade foi de 70 anos; 62% eram homens, 89% eram brancos, 3% eram asiáticos, 1% eram negros. Cinquenta e três por cento dos pacientes tinham um gene IGHV não mutado e 29% tinham a doença com estágio C de Binet. As características basais foram semelhantes entre os braços de tratamento de modo geral.

A eficácia nesta coorte foi baseada na sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um CRI. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 4 e na Figura 1.

Tabela 4: Resultados de Eficácia por CRI em Pacientes com LLC/LLCP Não Tratada Anteriormente sem Deleção do 17p no SEQUOIA (Coorte Randomizada)

Parâmetro ^a	LLC/LLCP sem del(17p)	
	BRUKINSA [®] (N=241)	Bendamustina + Rituximabe (N=238)
Sobrevida livre de progressão		
Número de Eventos, n	36 (15%)	71 (30%)
Progressão da Doença	27 (11%)	59 (25%)
Morte	9 (3,7%)	12 (5%)

Parâmetro ^a	LLC/LLCP sem del(17p)	
	BRUKINSA [®] (N=241)	Bendamustina + Rituximabe (N=238)
SLP mediana (IC 95%), meses ^b	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
HR (IC 95%) ^c	0,42 (0,28, 0,63)	
Valor p ^d	<0,0001	
Taxa de resposta global^e		
TRG, n (%)	225 (93)	203 (85)
IC 95%, %	(89, 96)	(80, 90)
RC, n (%)	16 (7)	36 (15)
RPn, n (%)	3 (1,2)	14 (6)
RP, n (%)	206 (85)	153 (64)

HR = hazard (razão de risco), IC=Intervalo de Confiança, RC=resposta completa, RCi=resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta, TR=taxa de risco, NE=não estimável, RPn=resposta parcial nodular, TRG=taxa de resposta geral, SLP=sobrevida livre de progressão, PR= resposta parcial.

^a A eficácia foi avaliada usando as diretrizes do International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) de 2008 para LLC e os critérios de Lugano de 2014 para LLPC.

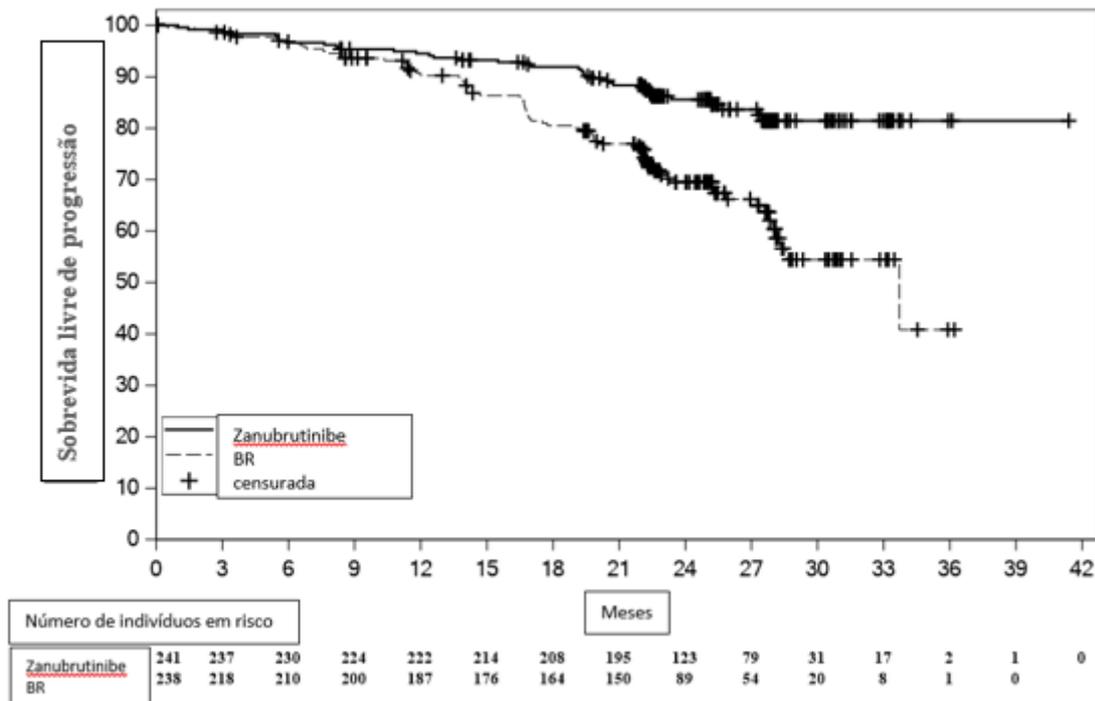
^b Com base na estimativa de Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para SLP foi de 25,0 meses.

^c Com base em um modelo estratificado de regressão de Cox com bendamustina + rituximabe como grupo de referência.

^d Com base em um teste log-rank estratificado, com um nível de significância bilateral de 0,0372.

^e Definido como RC, RCi, RP e RPn. Nenhum paciente apresentou RCi como melhor resposta.

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada por CRI em Pacientes com LLC/LLCP Não Tratada Anteriormente sem Deleção do 17p no SEQUOIA



No momento da análise, os dados de sobrevida global eram imaturos. Com um acompanhamento médio estimado de 25,7 meses, a sobrevida global média não foi alcançada em nenhum dos braços, com menos de 7% dos pacientes apresentando um evento.

Coorte de braço único: LLC/LLP não tratada anteriormente com deleção do 17p

Nesta coorte, 110 pacientes com LLC/LLP não tratados anteriormente e deleção do 17p confirmada centralmente receberam BRUKINSA[®] 160 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 70 anos, 71% eram do sexo masculino, 95% eram brancos e 1% eram asiáticos. Sessenta por cento dos pacientes tinham um gene IGHV não mutado e 35% tinham a doença com estágio C de Binet.

A eficácia foi baseada na taxa de resposta global e na duração da resposta avaliada por um CRI. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia por CRI em Pacientes com LLC/LLCP Não Tratada Anteriormente e com Deleção do 17p no SEQUOIA

Parâmetro ^a	del(17p) LLC/LLCP N=110
Taxa de resposta global^b	
TRG, n (%)	97 (88)
(IC 95%, %)	(81, 94)
RC, n (%)	7 (6)
RPn, n (%)	2 (1,8)
RP, n (%)	88 (80)
Tempo de resposta	
Mediana (intervalo), meses	2,9 (1,9 a 13,9)
Duração da resposta	
DoR mediana (IC 95%), ^c meses	NE (NE, NE)
Intervalo, meses	(5,6 a 35,9+)
Taxa em 12 meses, % (IC 95%) ^c	96 (89, 98)
Taxa em 18 meses, % (IC 95%) ^c	95 (88, 98)

DoR=duração da resposta. Um sinal de + indica uma observação censurada.

^a A eficácia foi avaliada usando as diretrizes iwLLC de 2008 para LLC e os critérios de Lugano para LLCP.

^b Definido como RC, RCi, RP e RPn. Nenhum paciente apresentou RCi como melhor resposta.

^c Estimativa de Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para DoR foi de 25,1 meses.

ALPINE

A eficácia de BRUKINSA[®] em pacientes com LLC/LLP recidivante ou refratária foi avaliada no ALPINE, um estudo randomizado, multicêntrico, aberto e controlado ativamente (NCT03734016). O estudo envolveu 652 pacientes com LLC/LLCP recidivante ou refratária após pelo menos 1 terapia sistêmica. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber BRUKINSA[®] 160 mg por via oral duas vezes ao dia (n=327) ou ibrutinibe 420 mg por via oral uma vez ao dia (n=325), cada um administrado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A randomização foi estratificada por idade, região geográfica, refratariedade à última terapia e estado de deleção do 17p/mutação *TP53*.

As características basais foram semelhantes entre os braços de tratamento. No geral, a mediana idade foi de 67 anos, 68% eram do sexo masculino, 81% eram brancos, 14% eram asiáticos, 1% eram negros. Quarenta e três por cento tinham doença em estágio avançado, 73% tinham um gene IGHV não mutado e 23% tinham deleção do 17p ou mutação *TP53*. Os pacientes tinham uma mediana de uma linha anterior de terapia (intervalo: 1-8), 18% dos pacientes tinham ≥ 3 linhas anteriores de terapia, 78% tinham quimioimunoterapia anterior e 2,3% tinham inibidor BCL2 anterior.

A eficácia foi baseada na taxa de resposta global e na duração da resposta, conforme determinado por um CRI. Para a sobrevida livre de progressão por CRI, a análise final ocorreu com um acompanhamento médio de 31 meses. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 6 e na Figura 2.

Tabela 6: Resultados de Eficácia por IRC em Pacientes com LLC/LLP Recidivante ou Refratária em ALPINE

Resultado ^a	Zanubrutinibe (N=327)	Ibrutinibe (N=325)
Taxa de resposta geral^b		
TRG, n (%)	263 (80)	237 (73)
(IC 95%, %)	(76, 85)	(68, 78)
RC, n (%)	13 (4,0)	8 (2,5)
RPn, n (%)	1 (0,3)	0 (0)
RP, n (%)	249 (76)	229 (70)
Razão de taxa de resposta (IC 95%) ^c	1.10 (1.01, 1.20)	
Valor-p de 2 lados ^d	0.0264	
Duração da resposta		
DOR mediana (IC 95%) ^e	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Intervalo, meses	(1,4 a 30,4+)	(1,9+ a 30,8+)
Taxa em 12 meses, % (IC 95%) ^e	92 (87, 95)	86 (80, 91)
Sobrevida livre de progressão		
Número de Eventos, n	88 (27)	120 (37)
SLP mediana (IC 95%), meses ^f	NE (34.3, NE)	35 (33.2, 44.3)
TR (IC 95%) ^g	0.65 (0.49, 0.86)	

Valor p bilateral ^h	0.0024
--------------------------------	--------

CI=Intervalo de confiança, CR=resposta completa, RCi=resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta, DDR=duração da resposta, TR=taxa de risco, NE=não estimável, RPn=resposta parcial nodular, TRG=taxa de resposta global, PR=resposta parcial. Um sinal de + indica uma observação censurada.

^a A eficácia baseou-se nas diretrizes iwLLC de 2008 para LLC e nos critérios de Lugano para LLCP.

^b Definido como RC + RCi + RPn + RP. Nenhum paciente apresentou RCi como melhor resposta.

^c Estimativa estratificada por fatores de estratificação de randomização.

^d O nível de significância bilateral de 0,0469 foi alocado para o teste de superioridade TRG.

^e Com base na estimativa de Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para DOR foi de 14,1 meses.

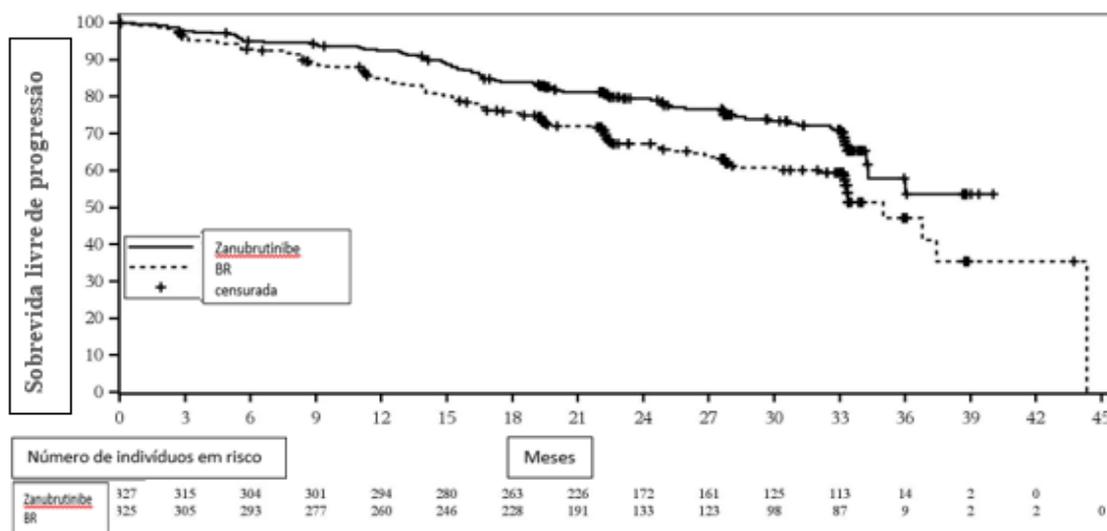
^f Baseado na estimativa de Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para SLP foi de 30,7 meses.

^g Com base num modelo estratificado de regressão de Cox com ibrutinibe como grupo de referência.

^h Com base em um teste estratificado de log-rank.

O tempo médio de resposta foi de 5,5 meses para BRUKINSA® e 5,6 meses para ibrutinibe.

Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada por IRC em ALPINE



No momento da análise final, a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos braços. Houve um total de 108 mortes: 48 (14,7%) no braço do zanubrutinibe e 60 (18,5%) no braço do ibrutinibe.

Linfoma Folicular (LF)

A eficácia de BRUKINSA®, em combinação com obinutuzumabe, foi avaliada no Estudo BGB-3111-212 (ROSEWOOD; NCT03332017), um estudo aberto, multicêntrico e randomizado que envolveu 217 pacientes adultos com LF recidivante ou refratário após pelo menos 2 tratamentos sistêmicos anteriores. O estudo exigiu o tratamento prévio com um anticorpo anti-CD20 e uma terapia combinada à base de alquilante, e excluiu pacientes com LF Grau 3b, linfoma transformado e exposição prévia a um inibidor de BTK.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber BRUKINSA® 160 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável mais obinutuzumabe, ou obinutuzumabe em monoterapia. Foi administrado obinutuzumabe 1.000 mg por via intravenosa nos dias 1, 8 e 15 do Ciclo 1, 1.000 mg no Dia 1 dos Ciclos 2 a 6; e depois 1.000 mg a cada 8 semanas por até 20 doses. A critério do investigador, obinutuzumabe poderia ser administrado como 100 mg no Dia 1 e 900 mg no Dia 2 do Ciclo 1.

A randomização foi estratificada pelo número de linhas de tratamento anteriores (2 a 3 vs >3), status refratário ao rituximabe (sim vs não) e região geográfica.

Dos 217 pacientes randomizados (145 para BRUKINSA® mais obinutuzumabe, 72 para obinutuzumabe em monoterapia), a mediana de idade foi de 64 anos (intervalo: 31 a 88), 50% eram do sexo masculino, 64% eram brancos e 22% eram asiáticos. No total, 83% tinham doença em estágio 3 ou 4 e 57% preenchiam os critérios do Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) no momento da inclusão no estudo. Os pacientes tiveram uma mediana de 3 linhas de tratamento anteriores (intervalo: 2-11), com 27% dos pacientes tendo mais de 3 linhas de tratamento anteriores.

No braço BRUKINSA® em combinação com obinutuzumabe, 5% receberam lenalidomida mais rituximabe, 21% receberam transplante de células-tronco, 53% tiveram doença refratária ao rituximabe e 37% tiveram progressão da doença dentro de 24 meses após a primeira terapia sistêmica.

A eficácia baseou-se na taxa de resposta global e na duração da resposta, conforme determinado por um CRI. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7. O tempo médio de resposta no braço combinado de BRUKINSA® foi de 2,8 meses (intervalo de 2 a 23 meses).

Tabela 7: Resultados de eficácia por CRI em pacientes com linfoma folicular recidivante ou refratário

Parâmetro	BRUKINSA® + Obinutuzumabe (N=145)	Obinutuzumabe (N=72)
Taxa de resposta global		
TRG, n (%)	100 (69)	33 (46)
(IC 95%) ^a	(61, 76)	(34, 58)
RC	57 (39)	14 (19)
RP	43 (30)	19 (26)
Diferença de risco, % (IC 95%) ^b	22.7 (9, 36.5)	
Valor-p de 2 lados ^{b,c}	0.0012	
Duração da resposta		
DdR mediana em meses (95% IC) ^d	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)

IC=Intervalo de confiança, RC=resposta completa, DdR=duração da resposta, NE=não estimável, TRG=taxa de resposta global, RP=resposta parcial.

^a Estimado pelo método Clopper-Pearson.

^b Estimado pelo método estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Nível de significância, 0,05.

^d Estimado pelo método Kaplan-Meier. O acompanhamento médio estimado para DdR foi de 19 meses no geral.

A taxa DdR estimada em 18 meses foi de 69% (IC 95%: 58, 78) no braço de combinação de BRUKINSA® e 42% (IC 95%: 23, 60) no braço de monoterapia com obinutuzumabe.

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.
- Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e106. PMID: 35810754.
- Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, Simpson D, Shadman M, Ganly PS, Laurenti L, Opat S, Tani M, Ciepluch H, Verner E, Šimkovič M, Österborg A, Trněný M, Tedeschi A, Paik JC, Kuwahara SB, Feng S, Ramakrishnan V, Cohen A, Huang J, Hillmen P, Brown JR. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica.* 2020 Oct 13;106(9):2354-2363. doi: 10.3324/haematol.2020.259432. PMID: 33054121; PMCID: PMC8409041.
- Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Kazmierczak M, Zhou K, Šimkovič M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Shadman M, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Österborg A, Yimer HA, Salmi T, Ji M, Yecies J, Idoine A, Wu K, Huang J, Jurczak W. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 10;41(5):1035-1045. doi: 10.1200/JCO.22.00510. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36395435; PMCID: PMC9928683.

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.

Agregação Plaquetária In Vitro

Em amostras de sangue de doadores saudáveis, pacientes em terapia anticoagulante ou antiplaquetária e aqueles com disfunção renal grave, o zanubrutinibe demonstrou inibição da agregação plaquetária mediada por colágeno, CRP-XL ou rodocitina. O zanubrutinibe não mostrou inibição significativa da agregação plaquetária para ADP e PAR4-AP.

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 dose 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 160mg ou 320mg. 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 144kg) ou insuficiência renal leve ou moderada (depuração de creatinina [CL_{Cr}] ≥ 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 malignidades hematológicas tratados com BRUKINSA®. Eventos hemorrágicos de grau 3 ou superior, incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal, hematúria e hemotórax, foram relatados em 3,8% dos pacientes tratados com BRUKINSA®. em ensaios clínicos, com óbitos ocorrendo em 0,2% dos pacientes. Sangramento de qualquer grau, excluindo púrpura e petéquias, ocorreu em 32% 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.

Monitorar 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

Infecções graves e fatais (incluindo infecções bacterianas, virais ou fúngicas) e infecções oportunistas ocorreram em pacientes com malignidades hematológicas tratados com BRUKINSA®. Infecções de grau 3 ou superior ocorreram em 26% dos pacientes, mais comumente pneumonia (7,9%) com infecções fatais ocorrendo em 3,2% dos pacientes. 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 (21%), trombocitopenia (8%) e anemia (8%) com base em medições laboratoriais, foram relatadas em pacientes tratados com BRUKINSA®. Neutropenia de grau 4 ocorreu em 10% dos pacientes e trombocitopenia de grau 4 ocorreu em 2,5% 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.

Segundas Neoplasias Primárias

Segundas malignidades primárias, incluindo carcinoma não cutâneo, ocorreram em 14% dos pacientes tratados com BRUKINSA®. As segundas malignidades primárias mais frequentes foram os cânceres de pele não melanoma (8%), seguidos por outros tumores sólidos em 7% dos pacientes (incluindo melanoma em 1% dos pacientes) e malignidades hematológicas (0,7%). Aconselhe os pacientes a usar proteção solar e monitore os pacientes quanto ao desenvolvimento de segundas malignidades primárias.

Arritmia Cardíaca

Arritmias cardíacas graves ocorreram em pacientes tratados com BRUKINSA®. Fibrilação atrial e flutter atrial ocorreram em 4,4% dos pacientes tratados com BRUKINSA®, incluindo casos de Grau 3 ou superior em 1,9% dos pacientes. Pacientes com fatores de risco cardíaco, hipertensão e infecções agudas podem ter risco aumentado. Arritmias ventriculares de grau 3 ou superior foram relatadas em 0,3% dos pacientes. Monitorar os sinais e sintomas de arritmias cardíacas (por exemplo, palpitações, tonturas, síncope, dispneia, desconforto torácico), gerenciar adequadamente e considere os riscos e benefícios do tratamento continuado com BRUKINSA®.

Hepatotoxicidade – Incluindo lesão hepática induzida por medicamentos

Hepatotoxicidade, incluindo casos graves, com risco de vida e potencialmente fatais de lesão hepática induzida por medicamentos, ocorreram em pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase de Bruton, incluindo BRUKINSA®.

Avalie a bilirrubina e as transaminases no início e durante o tratamento com BRUKINSA®. Para pacientes que desenvolvem testes hepáticos anormais após BRUKINSA®, monitore com mais frequência quanto a anormalidades nos testes hepáticos e sinais e sintomas clínicos de toxicidade hepática. Se houver suspeita de lesão hepática induzida por medicamentos, suspenda BRUKINSA®. Após a confirmação de lesão hepática induzida por medicamentos, descontinuar BRUKINSA®.

Informe os pacientes que problemas hepáticos, incluindo lesões hepáticas induzidas por medicamentos e anormalidades nos testes hepáticos, podem se desenvolver durante o tratamento com BRUKINSA®.

Aconselhe os pacientes a entrar em contato com seu médico imediatamente se sentirem desconforto abdominal, urina escura ou icterícia.

Populações Especiais

Pacientes idosos

Dos 1729 pacientes com LCM, LZM, MW, LLC/LLCP e LF em estudo clínicos com BRUKINSA®, 59% tinham ≥65 anos de idade, e 21% tinham ≥75 anos de idade. Pacientes com ≥65 anos de idade tinham numericamente taxas mais altas de reações Grau 3 ou reações adversas maiores e severas (57% e 38%, respectivamente) que pacientes <65 anos de idade (51% e 29%, respectivamente). Não foram observadas diferenças gerais em eficácia entre pacientes jovens e idosos.

Pacientes pediátricos

Segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal

Nenhuma modificação de dose é recomendada em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (CLCr ≥ 30 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault). Monitore as reações adversas do BRUKINSA® em pacientes com insuficiência renal grave (CLCr < 30) ou 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.

Homens

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 de risco na gravidez: 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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 8: Interações medicamentosas que afetam o zanubrutinibe

Inibidores moderados e fortes de CYP3A	
<i>Impacto clínico</i>	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®.
<i>Prevenção ou manejo</i>	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	
<i>Impacto clínico</i>	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®.
<i>Prevenção ou manejo</i>	Evite a coadministração de BRUKINSA® com indutores fortes de CYP3A [ver <i>Posologia e Administração (2.3)</i>]. Evite a coadministração de BRUKINSA® com indutores moderados do CYP3A4 [ver <i>Posologia e Administração (2.3)</i>]. Se esses indutores não puderem ser evitados, aumente a dose de BRUKINSA® para 320 mg duas vezes ao dia [ver <i>Posologia e Administração (2.3)</i>].

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 9).

Tabela 9: 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}	Aumento do zanubrutinibe AUC
Observado		
Itraconazol (200 mg uma vez ao dia)	157%	278%
Fluconazol (400 mg uma vez ao dia) ^b	81%	88%
Diltiazem (180 mg uma vez ao dia) ^b	62%	62%
Voriconazol (200 mg duas vezes ao dia) ^b	229%	230%
Claritromicina (250 mg duas vezes ao dia) ^b	101%	92%
Previsto		
Suspensão de posaconazol (100 mg uma vez ao dia) ^c	169%	180%
Suspensão de posaconazol (100 mg duas vezes ao dia) ^c	207%	279%
Comprimidos de posaconazol de liberação prolongada (300 mg uma vez ao dia) ^c	232%	407%
Posaconazol por via intravenosa (300 mg uma vez ao dia) ^c	205%	333%
Itraconazol (200 mg uma vez ao dia) ^c	273%	320%

^a A avaliação foi realizada em indivíduos saudáveis com uma dose única de zanubrutinibe 20 mg.

^b A avaliação foi realizada em pacientes com linfoma de células B aos quais foram administradas doses múltiplas de zanubrutinibe nas respectivas dosagens recomendadas de zanubrutinibe na Tabela 10.

^c Os valores previstos foram baseados em simulações com pacientes aos quais foram administradas doses múltiplas de zanubrutinibe nas respectivas dosagens recomendadas na Tabela 10.

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de zanubrutinibe:

Inibidores do CYP3A: A coadministração de doses múltiplas de itraconazol (um forte inibidor do CYP3A) aumentou a C_{max} de zanubrutinibe 2,6 vezes e a AUC 3,8 vezes. Simulações farmacocinéticas com base fisiológica (SFBF) indicam que a coadministração de doses múltiplas de um inibidor moderado do CYP3A (por exemplo, fluconazol, diltiazem e eritromicina) pode aumentar a C_{max} e a AUC de zanubrutinibe em aproximadamente 2 vezes.

A utilização concomitante de zanubrutinibe com medicamentos que inibem forte ou moderadamente o CYP3A pode aumentar a exposição ao zanubrutinibe.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas do zanubrutinibe:

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%.

A coadministração de doses múltiplas de rifabutina (um indutor moderado do CYP3A) diminuiu a C_{max} do zanubrutinibe em 48% e a AUC em 44%.

O uso concomitante de zanubrutinibe e indutores fortes ou moderados de CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de zanubrutinibe.

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 CYP: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas com a farmacocinética da varfarina (substrato CYP2C9) quando coadministrada com zanubrutinibe e nem com rosiglitazona (substrato CYP2C8).

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 fraco 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 produto é apresentado em um frasco com tampa resistente à abertura por crianças contendo 120 cápsulas duras.

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 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 de 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 inteiras com água. Oriente os pacientes a não abrir, quebrar ou mastigar as cápsulas. 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 item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS].

Interações medicamentosas:

As modificações de dose recomendadas de BRUKINSA® para interações medicamentosas são fornecidas na Tabela 10 [ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS].

Tabela 10: Modificações de dose para uso com inibidores ou indutores do CYP3A

Medicamento Coadministrado	Dose recomendada de BRUKINSA®
	(Dose Inicial: 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia)
Claritromicina 250 mg duas vezes ao dia ^a	80 mg duas vezes ao dia ^b
Claritromicina 500 mg duas vezes ao dia	80 mg uma vez ao dia ^b
Suspensão de posaconazol 100 mg uma vez ao dia	80 mg duas vezes ao dia ^b
Dosagem de suspensão de posaconazol superior a 100 mg uma vez ao dia. Posaconazol comprimidos de liberação retardada 300 mg uma vez ao dia. Posaconazol 300 mg intravenoso uma vez ao dia.	80 mg uma vez
Outro forte inibidor do CYP3A	80 mg uma vez ao dia ^b
Inibidor moderado do CYP3A	80mg duas vezes ao dia ^b
Indutor forte do CYP3A	Evite o uso concomitante
Indutor moderado do CYP3A	Evite o uso concomitante. Se estes indutores não podem ser evitados, aumente a dose de BRUKINSA® para 320 mg duas vezes ao dia.

^a Como a claritromicina 250 mg duas vezes ao dia atua como um inibidor moderado do CYP3A, recomenda-se que os pacientes recebam claritromicina 250 mg duas vezes ao dia com 80 mg de BRUKINSA® duas vezes ao dia.

^b Modifique ou interrompa a dose de zanubrutinibe conforme recomendado para reações adversas.

Após a descontinuação de um inibidor de CYP3A ou indutor moderado de CYP3A4, retome a dose anterior de BRUKINSA® [ver 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS]

Modificações de dose para reações adversas

As modificações recomendadas da dose de BRUKINSA® para reações adversas de Grau 3 ou superiores são fornecidas na Tabela 11:

Tabela 11: Modificação de dose recomendada para reação adversa

Reação Adversa	Ocorrência de Reação Adversa	Modificação de Dose (Dose Inicial: 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia)
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia febril Grau 3 ou Grau 4 A contagem de plaquetas diminuiu para 25.000 - 50.000/mm ³ com sangramento significativo A contagem de neutrófilos diminuiu para <500/mm ³ (duração superior a 10 dias consecutivos) A contagem de plaquetas diminuiu para <25.000/mm ³ (duração superior a 10 dias consecutivos)	Primeiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Retome com 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia.
	Segundo	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Retome com 80 mg duas vezes ao dia ou 160 mg uma vez ao dia.
	Terceiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Retome com 80 mg uma vez ao dia.
	Quarto	Suspender o BRUKINSA®
Toxicidades não hematológicas		
Grave ou com risco de vida toxicidades não hematológicas *	Primeiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Reinicie com 160 mg duas vezes ao dia ou 320 mg uma vez ao dia ^a .
	Segundo	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Retome com 80 mg duas vezes ao dia ou 160 mg uma vez ao dia.
	Terceiro	Interromper BRUKINSA® Uma vez resolvida a toxicidade para Grau 1 ou inferior ou linha de base: Retome com 80 mg uma vez ao dia.
	Quarto	Suspender o BRUKINSA®

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

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

Consulte as informações de prescrição do obinutuzumabe para o manejo das toxicidades do obinutuzumabe.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança é baseado em dados agrupados de 1.550 pacientes com malignidades de células B tratados apenas com zanubrutinibe em 10 ensaios clínicos, incluindo um estudo clínico de Fase 1 (BGB-3111-1002), um estudo clínico de Fase 1/2 (BGB-3111-AU-003), quatro estudos de Fase 2 (BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210 e BGB-3111-214) e três estudos clínicos de Fase 3 (BGB-3111-302, BGB-3111-304 e BGB-3111-305) e um estudo de extensão de longo prazo (BGB-3111-LTE1). O estudo de extensão de longo prazo consiste em pacientes transferidos dos estudos BGB-3111-AU-003, BGB-3111-205, BGB-3111-206, BGB-3111-210 e BGB-3111-1002. Os indivíduos inscritos no BGB-3111-LTE1 são combinados com os dados de seus respectivos estudos parentais. Entre os 1.550 pacientes que receberam zanubrutinibe, a duração mediana da exposição foi de 28,58 meses. Entre

os pacientes, 81% dos pacientes foram expostos ao zanubrutinibe por pelo menos 1 ano, 63,2% por pelo menos 2 anos e 31,2% por pelo menos 3 anos.

As reações adversas mais comuns nos 10 estudos combinados ($\geq 20\%$) foram neutropenia†, trombocitopenia†, infecção do trato respiratório superior§, contusão§, hemorragia/hematoma§, dor musculoesquelética§, erupção cutânea§, anemia† e pneumonia§. As reações adversas de Grau 3 ou superior mais comuns ($\geq 5\%$) foram neutropenia†, pneumonia§, trombocitopenia† e hipertensão§.

Descontinuação e redução de dose

Dos 1.550 pacientes tratados apenas com zanubrutinibe, 59 (3,8%) pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. A reação adversa mais frequente que levou à descontinuação do tratamento foi pneumonia§ (1,9%). As reações adversas que levaram à redução e interrupção da dose ocorreram em 4,43% e 19,43% dos pacientes, respectivamente.

A Tabela 12 apresenta as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de zanubrutinibe em monoterapia nos 10 estudos clínicos.

As frequências são definidas da seguinte forma: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

Tabela 12: Reações adversas em pacientes tratados na monoterapia com zanubrutinibe

Sistema/Órgão	Reações Adversas	Zanubrutinibe N = 1550	
		Todos os Graus* (%)	Grau ≥ 3 (%)
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior [§]	Muito Comum (34,3)	2,1
	Pneumonia ^{§#}	Muito Comum (21,5)	11,8
	Pneumonia	Muito Comum (13,5)	7,9
	Infecção do trato respiratório inferior	Comum (5,4)	0,7
	Infecção do trato urinário [§]	Muito comum (13,1)	2,2
	Bronquite	Comum (3,9)	0,7
	Reativação da hepatite B	Incomum (0,9)	0,5
Sangue e sistema linfático	Neutropenia [§]	Muito Comum (29,5)	20
	Trombocitopenia [§]	Muito Comum (17,1)	6,2
	Anemia [§]	Muito Comum (15,2)	5,7
Sistema Nervoso	Tontura [§]	Muito Comum (11,4)	0,4
Vascular	Sangramento/hematoma ^{§#}	Muito Comum (29,0)	3,4
	Hematúria	Muito Comum (10,3)	0,8
	Epistaxe	Comum (7,8)	0,1
	Sangramento gastrointestinal	Incomum (0,3)	0,2
	Contusão [§]	Muito Comum (31,6)	0,5
	Contusão	Muito comum (19,4)	0
	Petéquia	Comum (6,6)	0,1
	Equimose	Comum (2,6)	0,1
	Hipertensão	Muito Comum (15,2)	7,5
Gastrointestinal	Diarreia	Muito comum (19,9)	1,7
	Constipação	Muito comum (13,1)	0,3
Pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea [§]	Muito comum (24,8)	0,6
	Prurido	Comum (7,7)	0,2
Tecido musculoesquelético e conjuntivo	Dor musculoesquelética [§]	Muito Comum (25,9)	1,7
	Artralgia	Muito comum (14,6)	0,7
	Dor nas costas	Comum (11,2)	0,7
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga [§]	Muito Comum (17,3)	1,3
	Fadiga	Muito Comum (12,8)	0,9
	Astenia	Comum (3,8)	0,3
	Edema periférico	Comum (8,5)	0,3
Respiratório, torácico e mediastinal	Tosse [§]	Muito comum (19,7)	0,1
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Síndrome de lise tumoral#	Incomum (0,3)	0,3
Investigações	Contagem de neutrófilos diminuída†	Muito Comum (50,8)	21,4
	Plaquetas diminuídas†	Muito Comum (37,8)	7,7
	Hemoglobina diminuída†	Muito Comum (24,6)	4,1

* Os eventos adversos foram classificados por NCI-CTCAE (v5.0 no estudo LTE1 e v4.03 em todos os outros estudos), exceto para toxicidades hematológicas nos estudos BGB-3111-304 e -305 onde foi usada a escala de classificação IWCLL 2008.

† Com base em medições de laboratório.

§ Inclui vários termos de reação adversa.

Inclui eventos com desfecho fatal

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 $\geq 75 \times 10^9/L$ e uma contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ independente do suporte de fator de crescimento, enzimas hepáticas $\leq 2,5 \times$ limite superior da normalidade, bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ limite superior da normalidade. O estudo BGB-3111-AU-003 exigiu uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ e uma contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, independentemente do suporte ao fator de crescimento, enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ limite superior da bilirrubina total normal $\leq 1,5 \times$ 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 13: Reações adversas ($\geq 10\%$) 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	Diarréia	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	Hipocalemia	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 \geq Grau 3 ou hemorragia do SNC de qualquer grau) (5%), hiperuricemia (6%) e dor de cabeça (4,2%).

Tabela 14: 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
Química			
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 com *MYD88* do tipo selvagem (*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%), pirexia (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 dose 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 dose em > 2% dos pacientes incluíram neutropenia, vômitos, hemorragia, trombocitopenia e pneumonia na Coorte 1. As reações adversas que levaram à interrupção da dose em > 2 pacientes na Coorte 2 incluíram pneumonia e pirexia.

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).

A Tabela 15 resume as reações adversas na Coorte 1 em ASPEN.

Tabela 15: 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
	Muito comum	Fadiga #	31	1	25	1
Pirexia		16	4	13	2	

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 (%)
			Transtornos gerais e alterações no local de administração		Edema periférico	12
Afecções 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 contêm "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 subdural, hemorragia anal, distúrbio hemorrágico, hemorragia pericárdica, hemorragia pós-menopausal, 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 16: 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				
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 ureia	16	3.2	34	6

Anormalidades Laboratoriais	BRUKINSA ^{®1}		Ibrutinibe ¹	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
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 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 17: 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
Problemas musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Dor musculoesquelética ^h	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.

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

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

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

^d A diarreia inclui diarreia e diarreia hemorrágica.

^e A dor abdominal inclui dor abdominal, dor abdominal superior, desconforto abdominal.

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

^eErupção 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 18: 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.

Leucemia Linfocítica Crônica ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição a BRUKINSA[®] (160 mg duas vezes ao dia) em 675 pacientes com LLC de dois ensaios clínicos randomizados controlados [consulte Estudos clínicos (14.4)]. O estudo exigia que os pacientes não fossem adequados para a terapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) definida como idade ≥ 65 anos ou idade de 18 a < 65 anos com escala total de classificação de Doença Cumulativa (CIRS) > 6, depuração de creatinina de 30 a 69 mL/min, ou história de infecções graves ou frequentes. O estudo excluiu pacientes com AST ou ALT ≥ 2 vezes o limite superior do normal (LSN) ou bilirrubina ≥ 3 vezes (LSN) e pacientes que necessitam de um forte inibidor ou indutor de CYP3A.

SEQUOIA

A segurança da monoterapia com BRUKINSA[®] em pacientes com LLC/LLCP não tratados anteriormente foi avaliada em um estudo randomizado, multicêntrico, aberto e controlado ativamente [consulte Estudos clínicos (14.4)]. Pacientes sem deleção do cromossomo 17p13.1 (deleção do 17p) (Coorte 1) receberam BRUKINSA[®] 160 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (n=240) ou bendamustina mais rituximabe (BR) por 6 ciclos (n=227). A bendamustina foi administrada a 90 mg/m²/dia por via intravenosa nos primeiros 2 dias de cada ciclo, e o rituximabe foi administrado a 375 mg/m² no dia 1 do ciclo 1 e 500 mg/m² no dia 1 dos ciclos 2 a 6.

Além disso, o mesmo regime BRUKINSA[®] foi avaliado em 111 pacientes com LLC/LLCP não tratados anteriormente com deleção do 17p em um braço único não randomizado (Coorte 2).

Coorte randomizada: LLC/LLCP não tratada anteriormente sem deleção do 17p

Em pacientes com LLC/LLCP não tratados anteriormente sem deleção do 17p, a idade média foi de 70 anos, 62% eram do sexo masculino, 89% eram brancos, 2% eram asiáticos e 2% eram negros. A maioria dos pacientes (93%) teve um status de desempenho ECOG de 0 a 1.

A duração mediana da exposição ao BRUKINSA[®] foi de 26 meses, com 71% expostos por mais de 2 anos.

Reações adversas graves ocorreram em 36% dos pacientes que receberam BRUKINSA[®]. As reações adversas graves que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes foram COVID-19, pneumonia e segunda malignidade primária (5% cada). Reações adversas fatais ocorreram em 11 (4,6%) pacientes com a principal causa de morte sendo COVID-19 (2,1%).

As reações adversas levaram à descontinuação permanente de BRUKINSA® em 8% dos pacientes, redução da dose em 8% e interrupção da dose em 46%. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação permanente foram segunda malignidade primária e COVID-19. As principais causas de modificação da dose ($\geq 5\%$ de todos os pacientes) foram infecções respiratórias (COVID-19, pneumonia) e hemorragia.

A Tabela 19 resume reações adversas selecionadas nesta coorte randomizada.

Tabela 19: Reações adversas em $\geq 10\%$ de pacientes com LLC/LLP não tratada anteriormente sem deleção do 17p em SEQUOIA

Classe de Sistema de Órgãos Termo preferido	LLC/LLCP sem deleção de 17p				
	BRUKINSA® (N=240)			Bendamustina + Rituximabe (N=227)	
	Frequência (todos os graus)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética ^a	Muito Comum	33	1.7	17	0.4
Infecções e infestações					
Infecção do trato respiratório superior ^b	Muito Comum	28	1.3	15	0.9
Pneumonia ^c	Muito Comum	13*	5	8 [†]	4
Distúrbios vasculares					
Hemorragia ^d	Muito Comum	27*	4	4	0.4
Hipertensão ^e	Muito Comum	14	7	5	2.6
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo					
Erupção cutânea ^f	Muito Comum	24	1.3	30	5
Hematomas ^g	Muito Comum	24	0	2.6	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse ^e	Muito Comum	15	0	10	0
Problemas gastrointestinais					
Diarreia	Muito Comum	14	0.8	12 [†]	0.9
Constipação	Muito Comum	10	0.4	18	0.0
Náusea	Muito Comum	10	0	33	1.3
Distúrbios gerais					
Fadiga ^h	Muito Comum	14	1.3	21	1.8
Neoplasias					
Segunda malignidade primária ⁱ	Muito Comum	13*	6	1.3	0.4
Distúrbios do sistema nervoso					
Dor de cabeça ^e	Muito Comum	12	0	8	0
Tontura ^j	Muito Comum	11	0.8	5	0

* Inclui 3 resultados fatais.

† Inclui 2 resultados fatais.

^a Dor musculoesquelética: dor musculoesquelética, artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor no pescoço, dor na coluna, desconforto musculoesquelético, dor óssea.

^b Infecção do trato respiratório superior: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, rinite, faringite, congestão do trato respiratório superior, laringite, amigdalite e inflamação do trato respiratório superior e termos relacionados.

^c Pneumonia: pneumonia, pneumonia por COVID-19, infecção do trato respiratório inferior, infiltração pulmonar e termos relacionados, incluindo tipos específicos de infecção.

- ^d Hemorragia: todos os termos contendo hematoma, hemorragia, hemorrágico e termos relacionados indicativos de sangramento.
- ^e Inclui vários termos semelhantes de reações adversas.
- ^f Erupção cutânea: Erupção cutânea, dermatite, erupção medicamentosa e termos relacionados.
- ^g Hematomas: todos os termos que contêm hematomas, hematomas, contusões ou equimoses.
- ^h Fadiga: fadiga, astenia e letargia
- ⁱ Segunda malignidade primária: inclui câncer de pele não melanoma, tumores sólidos malignos (incluindo pulmão, renal, geniturinário, mama, ovário e retal) e leucemia mieloide crônica.
- ^j Tontura: tontura e vertigem.

Outras reações adversas clinicamente significativas que ocorreram em <10% dos pacientes tratados de BRUKINSA® nesta coorte incluíram COVID-19 (9%), edema (8%), dor abdominal (8%), infecção do trato urinário (7%) e fibrilação atrial ou vibração (3,3%).

A Tabela 20 resume anormalidades laboratoriais selecionadas nesta coorte.

Tabela 20: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥20%) que pioraram desde a linha de base em pacientes com LLC/LLCP não tratada anteriormente sem deleção do 17p em SEQUOIA

Anormalidade Laboratorial ^a	BRUKINSA®		Bendamustina + Rituximabe	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas				
Diminuição dos neutrófilos	37	15	80	53
Diminuição da hemoglobina	29	2,5	66	8
Diminuição das plaquetas	27	1,7	61	11
Aumento dos leucócitos	21 ^b	21	0,4	0,4
Anormalidades químicas				
Aumento da glicose ^c	55	7	67	10
Aumento da creatinina	22	0,8	18	0,4
Aumento do magnésio	22	0	14	0,4
Aumento da alanina aminotransferase	21	2,1	23	2,2

^a O denominador usado para calcular a taxa foi 239 no braço BRUKINSA® e 227 no braço BR, com base no número de pacientes com um valor de linha de base e pelo menos um valor pós-tratamento. O grau de classificação é baseado nos critérios do NCI CTCAE.

^b Linfócitos aumentados em 15%.

^c Condições sem jejum.

Coorte de braço único: LLC/LLCP não tratada anteriormente e com deleção do 17p

Em 111 pacientes com 17p del LLC/LLCP não tratados anteriormente, a idade média foi de 70 anos, 71% eram do sexo masculino, 95% eram brancos e 1% eram asiáticos. A maioria dos pacientes (87%) teve um status de desempenho ECOG de 0 a 1. A duração mediana da exposição ao BRUKINSA® foi de 30 meses.

Reações adversas fatais ocorreram em 3 (2,7%) pacientes, incluindo pneumonia, insuficiência renal e dissecação aórtica (1 paciente cada).

Reações adversas graves ocorreram em 41% dos pacientes tratados com BRUKINSA®. As reações adversas graves relatadas em ≥ 5% dos pacientes foram pneumonia (8%) e segunda malignidade primária (7%).

As reações adversas levaram à interrupção do tratamento em 5% dos pacientes, redução da dose em 5% e interrupção da dose em 51%. As principais causas de modificação da dose (≥ 5% de todos os pacientes) foram pneumonia, neutropenia, segunda malignidade primária e diarreia.

A Tabela 21 resume reações adversas selecionadas nesta coorte.

Tabela 21: Reações adversas em ≥10% dos pacientes com LLC/LLCP não tratada anteriormente e com deleção do 17p em SEQUOIA

Classe de Sistema de Órgãos Termo preferido	LLC/LLCP com deleção de 17p		
	BRUKINSA® (N=111)		
	Frequência (todos os graus)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior ^a	Muito Comum	38	0
Pneumonia ^b	Muito Comum	20*	8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética ^c	Muito Comum	38	2,7
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Erupção cutânea ^d	Muito Comum	28	0

Classe de Sistema de Órgãos Termo preferido	LLC/LLCP com deleção de 17p		
	BRUKINSA® (N=111)		
	Frequência (todos os graus)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Contusões ^c	Muito Comum	26	0,9
Distúrbios vasculares			
Hemorragia ^f	Muito Comum	28	4,5
Hipertensão ^g	Muito Comum	11	5,4
Neoplasias			
Segunda malignidade primária ^h	Muito Comum	22 [†]	6
Problemas gastrointestinais			
Diarreia	Muito Comum	18	0,9
Náusea	Muito Comum	16	0
Constipação	Muito Comum	15	0
Dor abdominal ^g	Muito Comum	12	1,8
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse ^e	Muito Comum	18	0
Dispneia ^e	Muito Comum	13	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga ⁱ	Muito Comum	14	0,9
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	Muito Comum	11	1,8

* Inclui 1 resultado fatal.

† Inclui câncer de pele não melanoma em 13%.

^a Infecção do trato respiratório superior: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, rinite, faringite, congestão do trato respiratório superior, inflamação do trato respiratório superior, infecção viral do trato respiratório superior e termos relacionados.

^b Pneumonia: pneumonia, pneumonia por COVID-19, infecção do trato respiratório inferior e termos relacionados, incluindo tipos específicos de infecção.

^c Dor musculoesquelética: dor musculoesquelética, artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor no pescoço, dor nos ossos.

^d Erupção cutânea: Erupção cutânea, dermatite, erupção cutânea tóxica e termos relacionados.

^e Contusão: todos os termos contendo escoriação, hematoma, contusão ou equimose.

^f Hemorragia: todos os termos contendo hematoma, hemorragia, hemorrágico e termos relacionados indicativos de sangramento.

^g Inclui vários termos semelhantes de reações adversas.

^h Segunda malignidade primária: inclui câncer de pele não melanoma, tumores sólidos malignos (incluindo bexiga, pulmão, renal, mama, próstata, ovário, pelve e ureter) e melanoma maligno.

ⁱ Fadiga: fadiga, astenia e letargia.

As reações adversas clinicamente significativas que ocorreram em < 10% dos pacientes de BRUKINSA® nessa coorte incluíram infecção do trato urinário (8%), edema (7%), fibrilação ou flutter atrial (4,5%) e COVID-19 (3,6%).

A Tabela 22 resume anormalidades laboratoriais selecionadas nesta coorte.

Tabela 22: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥20%) que pioraram desde a linha de base em pacientes com LLC/LLP não tratada anteriormente e deleção do 17p em SEQUOIA

Anormalidade Laboratorial ^a	BRUKINSA®	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas		
Diminuição dos neutrófilos	42	19 ^b
Diminuição da hemoglobina	26	3,6
Diminuição das plaquetas	23	0,9
Anormalidades químicas		
Aumento da glicose ^c	52	6
Aumento do magnésio	31	0
Aumento da creatinina	27	0,9

^a O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 110 a 111 com base no número de pacientes com um valor de linha de base e pelo menos um valor pós-tratamento. O grau de classificação é baseado nos critérios do NCI CTCAE.

^b Grau 4, 9%.

^c Condições sem jejum.

ALPINE

A segurança da monoterapia com BRUKINSA[®] foi avaliada em pacientes com LLC/LLCP tratada anteriormente em um estudo randomizado, multicêntrico, aberto e controlado ativamente [ver Estudos Clínicos (14.4)]. No ALPINE, 324 pacientes receberam monoterapia com BRUKINSA[®], 160 mg por via oral duas vezes ao dia e 324 pacientes receberam monoterapia com ibrutinibe, 420 mg por via oral diariamente até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No ALPINE, a duração mediana da exposição foi de 24 meses para BRUKINSA[®]. As reações adversas que levaram à morte no braço de BRUKINSA[®] ocorreram em 24 (7%) pacientes. As reações adversas que levaram à morte em > 1% dos pacientes foram pneumonia (2,8%) e infecção por COVID-19 (1,9%).

Cento e quatro (104) pacientes no braço de BRUKINSA[®] (32%) relataram ≥ 1 reação adversa grave. As reações adversas graves que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram pneumonia (10%), COVID-19 (7%) e segunda malignidade primária (5%).

As reações adversas levaram à interrupção do tratamento em 13% dos pacientes, redução da dose em 11% e interrupção da dose em 42%. A principal causa de descontinuação do tratamento foi a pneumonia. As principais causas de modificação da dose ($\geq 5\%$ de todos os pacientes) foram infecções respiratórias (COVID-19, pneumonia) e neutropenia.

A Tabela 23 resume reações adversas selecionadas em ALPINE.

Tabela 23: Reações adversas em $\geq 10\%$ dos pacientes com LLC/LLCP recidivante ou refratária que receberam BRUKINSA[®] em ALPINE

Classe de Sistema de Órgãos Termo preferido	BRUKINSA [®] (N=324)			Ibrutinibe (N=324)	
	Frequência (todos os graus)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Infecções e infestações					
Infecção do trato respiratório superior ^a	Muito Comum	27	1,2	22	1,2
Pneumonia ^b	Muito Comum	18*	9	19 [†]	11
COVID-19:	Muito Comum	14*	7	10 [†]	4,6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Dor musculoesquelética ^d	Muito Comum	26	0,6	28	0,6
Distúrbios vasculares					
Hemorragia ^e	Muito Comum	24*	2,5	26 [†]	3,7
Hipertensão ^f	Muito Comum	19	13	20	13
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo					
Erupção cutânea ^g	Muito Comum	20	1,2	21	0,9
Hematomas ^h	Muito Comum	16	0	14	0
Problemas gastrointestinais					
Diarreia	Muito Comum	14	1,5	22	0,9
Distúrbios gerais					
Fadiga ⁱ	Muito Comum	13	0,9	14	0,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino					
Tosse ^f	Muito Comum	11	0,3	11	0
Distúrbios do sistema nervoso					
Tontura ^f	Muito Comum	10	0	7	0

* Inclui desfechos fatais: pneumonia (9 pacientes), COVID-19 (8 pacientes) e hemorragia (1 paciente).

[†] Inclui desfechos fatais: pneumonia (10 pacientes), COVID-19 (9 pacientes) e hemorragia (2 pacientes).

^a Infecção do trato respiratório superior: infecção do trato respiratório superior, sinusite, faringite, rinite, nasofaringite, laringite, amigdalite e termos relacionados.

^b Pneumonia: Pneumonia, pneumonia por COVID-19, infecção do trato respiratório inferior, infiltração pulmonar e termos relacionados, incluindo tipos específicos de infecção.

^c COVID-19: COVID-19, pneumonia COVID-19, síndrome pós-aguda de COVID-19, teste SARS-CoV-2 positivo.

^d Dor musculoesquelética: dor musculoesquelética, artralgia, dor nas costas, dor nas extremidades, mialgia, dor no pescoço, dor na coluna, dor nos ossos e desconforto musculoesquelético.

^e Hemorragia: todos os termos contendo hematoma, hemorragia, hemorrágico e termos relacionados indicativos de sangramento.

^f Inclui vários termos semelhantes de reações adversas.

^g Erupção cutânea: Erupção cutânea, dermatite e termos relacionados.

^h Contusão: todos os termos contendo contusão, hematoma, contusão ou equimose.

ⁱ Fadiga: astenia, fadiga, letargia.

Reações adversas clinicamente relevantes em < 10% dos pacientes que receberam BRUKINSA® incluíram infecção do trato urinário (9%), arritmias supraventriculares (9%), incluindo fibrilação ou flutter atrial (4,6%), dor abdominal (8%), dor de cabeça (8%), prurido (6,2%), constipação (5,9%) e edema (4,6%).

A Tabela 24 resume anormalidades laboratoriais selecionadas no ALPINE.

Tabela 24: Anormalidades laboratoriais selecionadas (≥20%) que pioraram desde a linha de base em pacientes que receberam BRUKINSA® em ALPINE

Anormalidade Laboratorial ^a	BRUKINSA®		Ibrutinibe	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas				
Diminuição dos neutrófilos	43	15	33	16
Diminuição da hemoglobina	28	4	32	3,7
Aumento dos linfócitos	24	19	26	19
Diminuição das plaquetas	22	4	24	3,4
Anormalidades químicas				
Aumento da glicose	52	5	29	2,8
Aumento da creatinina	26	0	23	0
Diminuição do fosfato	21	2,5	13	2,2
Diminuição de cálcio	21	0,6	29	0

^a O denominador usado para calcular a taxa foi 321 no braço BRUKINSA® e variou de 320 a 321 no braço ibrutinibe, com base no número de pacientes com um valor de linha de base e pelo menos um valor pós-tratamento. O grau de classificação é baseado nos critérios do NCI CTCAE.

Linfoma Folicular

A segurança de BRUKINSA® em combinação com obinutuzumabe foi avaliada em 143 pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivante ou refratário no estudo BGB-3111-212 (ROSEWOOD), um estudo randomizado, multicêntrico e aberto. O estudo exigiu uma contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$, contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ e CLcr ≥ 30 mL/min e excluiu pacientes que necessitavam de um forte inibidor ou indutor do CYP3A.

Os pacientes foram randomizados para receber BRUKINSA® 160 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável mais obinutuzumabe (n = 143) ou obinutuzumabe em monoterapia (n = 71). Obinutuzumabe foi administrado em doses de 1.000 mg por via intravenosa nos Dias 1, 8 e 15 do Ciclo 1; no Dia 1 dos Ciclos 2 a 6; e depois a cada 8 semanas até 20 doses. A critério do investigador, obinutuzumabe foi administrado por via intravenosa no Dia 1 (100 mg) e no Dia 2 (900 mg) do Ciclo 1, em vez de 1.000 mg no Dia 1 do Ciclo 1.

Nos pacientes que receberam BRUKINSA® em combinação com obinutuzumabe, a idade média foi de 63 anos, 49% eram mulheres, 63% eram brancos e 21% eram asiáticos. A maioria dos pacientes (97%) apresentou um status de desempenho ECOG de 0 a 1. A duração média do tratamento com BRUKINSA® foi de 12 meses, com 24% dos pacientes tratados por pelo menos 2 anos.

Ocorreram reações adversas graves em 35% dos pacientes que receberam BRUKINSA® em combinação com obinutuzumabe. As reações adversas graves em $\geq 5\%$ dos pacientes incluíram pneumonia (11%) e COVID-19 (10%). Reações adversas fatais ocorreram em 4,2% dos pacientes, sendo a principal causa de morte a COVID-19 (2,1%).

As reações adversas levaram à descontinuação permanente de BRUKINSA® em 17% dos pacientes, redução da dose em 9% e interrupção da dose em 40%. As reações adversas que levaram à descontinuação permanente em $\geq 2\%$ dos pacientes foram pneumonia, COVID-19 e segunda malignidade primária. As principais causas de modificação da dosagem de BRUKINSA® (42% de todos os pacientes) foram pneumonia, COVID-19, trombocitopenia e neutropenia.

A Tabela 25 resume as reações adversas em BGB-3111-212.

Tabela 25: Reações adversas em $\geq 10\%$ dos pacientes com LF recidivante ou refratário que receberam BRUKINSA® no estudo BGB-3111-212

Classe de Sistema de Órgãos Termo preferido	BGB-3111-212			
	BRUKINSA® + Obinutuzumabe (N=143)		Obinutuzumabe (N=71)	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração				
Fadiga ^{a,b}	27	1,4	25	1,4
Pirexia	13	0	20	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				
Dor musculoesquelética ^{a,c}	22	3,5	23	1,4
Distúrbios vasculares				
Hemorragia ^{a,d}	20	1,4	10	1,4
Problemas gastrointestinais				
Diarréia	18	2,8	17	1,4
Constipação	13	0	9	0
Dor abdominal ^d	11	2,1	11	0
Infecções e infestações				
Infecção do trato respiratório superior ^{a,e}	17	2,8	10	0
Pneumonia ^{a,f,*}	15	13	11	7
COVID-19 ^{a,*}	13	9	11	4,2
Infecção pelo vírus herpes ^g	11	2,1	1,4	0
Infecção do trato urinário ^h	10	1,4	7	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Tosse ^a	14	0	14	0
Dispneia ^{a,*}	11	2,1	13	0
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo				
Erupção cutânea ^{a,i}	11	0	14	0

* Inclui desfechos fatais: COVID-19 (3 pacientes), pneumonia (2 pacientes), dispneia (1 paciente).

^a Inclui vários termos relacionados.

^b Fadiga: Fadiga, astenia e letargia.

^c Dor musculoesquelética: Dor nas costas, dor musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, dor torácica não cardíaca, dor no pescoço, dor nas extremidades, mialgia, dor na coluna, dor óssea, artralgia e termos relacionados.

^d Hemorragia: Todos os termos contendo hematoma, hemorragia, hemorrágico e termos relacionados indicativos de sangramento.

^e Infecção do trato respiratório superior: infecção do trato respiratório superior, sinusite, faringite, laringite, rinite, nasofaringite, laringofaringite, amigdalite bacteriana e termos relacionados.

^f Pneumonia: Pneumonia, pneumonia por COVID-19, infiltração pulmonar, consolidação pulmonar e termos relacionados, incluindo tipos específicos de infecção.

^g Infecção por vírus herpes: infecção viral por herpes, herpes zoster, herpes simplex, reativação de herpes simplex, varicela e viremia de Epstein-Barr.

^h Infecção do trato urinário: Infecção do trato urinário, cistite, pielonefrite e termos relacionados.

ⁱ Erupção cutânea: erupção cutânea, eritema, dermatite, erupção medicamentosa, reação cutânea e termos relacionados.

As reações adversas clinicamente relevantes em $< 10\%$ dos pacientes que receberam BRUKINSA® em combinação com obinutuzumabe incluíram hematomas, edema, prurido, petéquias, vômitos, cefaleia, artralgia, hipertensão, sepse, arritmias cardíacas, insuficiência renal, neutropenia febril, elevação de transaminases e pneumonite.

Tabela 26: Anormalidades laboratoriais selecionadas ($\geq 20\%$) que pioraram desde o início em pacientes que receberam BRUKINSA® no estudo BGB-3111-212.

Anormalidade Laboratorial ^a	BGB-3111-212			
	BRUKINSA® + Obinutuzumabe		Obinutuzumabe	
	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Anormalidades hematológicas				
Diminuição das plaquetas	65	11	43	11
Diminuição dos neutrófilos	47	17	42	14
Diminuição da hemoglobina	31	0,	23	0
Diminuição de linfócitos	30	11	51	25
Anormalidades químicas				
Aumento da glicose ^b	53	8	41	9
Aumento da alanina aminotransferase	23	0	28	0
Diminuição do fosfato	21	0,8	14	0

^a O denominador utilizado para calcular a taxa foi 122 no braço BRUKINSA® + obinutuzumabe e variou de 56 a 58 no braço obinutuzumabe, com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento. O grau de classificação é baseado nos critérios do NCI CTCAE.

^b Condições sem jejum.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de BRUKINSA®.

Como estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Distúrbio hepatobiliar: lesão hepática induzida por medicamentos.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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

Registro nº: 1.8642.0001

Importado e Registrado por:

BeOne Medicines Brasil Ltda.
Estrada da Lagoinha, 501 – Bloco 1
Lagoa – Vargem Grande Paulista - SP
CNPJ nº 30.763.301/0001-38

SAC 0800 047 4711

Produzido por:

Catalent CTS, LLC
Kansas City, MO - EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/06/2025)



Histórico de Alteração da Bula

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	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/10/2023	1067357/23-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/07/2023	0678033/23-4	11200- MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	24/12/2023	- Dizeres Legais	VP/VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120
		10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/05/2023	0449765/23-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	11/03/2024	VP: - 1. Para que este medicamento é indicado? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: - 1. Indicações - 2. Resultados de eficácia - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações adversas	VP/VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120
02/05/2024	0580987/24-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2024	0580987/24-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/05/2024	Correção ortográfica e erros de digitação.	VP/VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120
20/06/2024	0580987/24-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/06/2024	0580987/24-8	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/06/2024	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120

27/02/2025	0276931/25-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/02/2025	0276931/25-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/02/2025	VPS 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas	VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120
14/07/2025	ND	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/06/2024	0920853/24-4	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	23/06/2025	VP: - 1. Para que este medicamento é indicado? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais VPS: - 1. Indicações - 2. Resultados de eficácia - 5. Advertências e precauções - 6. Interações Medicamentosas - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações adversas - Dizeres Legais	VP/VPS	80 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 120