

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRUKINSA 80 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 80 mg de zanubrutinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula opaca branca a esbranquiçada de 22 mm de comprimento, marcada com "ZANU 80" a tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BRUKINSA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (WM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior, ou em tratamento de primeira linha para doentes inadequados para quimioimunoterapia.

BRUKINSA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma da zona marginal (LZM) que receberam pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20.

BRUKINSKA como monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (CLL).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose diária total recomendada é de 320 mg. A dose diária pode ser tomada uma vez por dia (quatro cápsulas de 80 mg) ou dividida em duas doses de 160 mg duas vezes por dia (duas cápsulas de 80 mg). O tratamento com Brukinsa deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificações da dose para reações adversas

As modificações da dose recomendada para zanubrutinib para reações adversas de grau 3 ou superior são fornecidas na Tabela 1.

Tabela 1: Modificações da dose recomendadas para reações adversas

| Reação adversa | Ocorrência da reação adversa | Modificação da dose (dose inicial: 320 mg uma vez por dia ou 160 mg duas vezes por dia) |
|---|-------------------------------------|---|
| Toxicidades não-hematológicas de grau ≥ 3 Neutropenia febril grau 3 Trombocitopenia de grau 3 com hemorragia significativa | Primeiro | Interromper BRUKINSA Depois que a toxicidade for resolvida para \leq Grau 1 ou situação basal: Retomar 320 mg uma vez por dia ou 160 mg duas vezes por dia |
| Neutropenia de grau 4 (duração > 10 dias consecutivos) | Segundo | Interromper BRUKINSA Depois que a toxicidade for resolvida para \leq Grau 1 ou situação basal: Retomar 160 mg uma vez por dia ou 80 mg duas vezes por dia |
| Trombocitopenia de grau 4 (duração > 10 dias consecutivos) | Terceiro | Interromper BRUKINSA Depois que a toxicidade for resolvida para \leq Grau 1 ou situação basal: Retomar 80 mg uma vez por dia |
| | Quarto | Descontinuar BRUKINSA |

A linfocitose assintomática não deve ser considerada uma reação adversa, e estes doentes devem continuar a tomar BRUKINSA.

Modificações da dose para terapêutica concomitante

Modificações da dose para utilização com inibidores ou indutores do CYP3A (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2):

Tabela 2: Modificações da dose recomendadas quando coadministrado com outros medicamentos

| CYP3A | medicamento coadministrado | dose recomendada |
|--------------|---|---|
| Inibição | Inibidor forte do CYP3A (por ex., posaconazol, voriconazol, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir) | 80 mg uma vez por dia |
| | Inibidor moderado do CYP3A (por ex., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamilo, aprepitant, imatinib, sumo de toranja, laranjas-amargas) | 80 mg duas vezes por dia |
| Indução | Indutor forte do CYP3A (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) | Evitar a utilização concomitante; considerar medicamentos alternativos com menos indução do CYP3A |
| | Indutor moderado do CYP3A (por ex., bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) | |

Dose esquecida

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida. Se uma dose não é tomada à hora marcada, a dose seguinte deve ser tomada de acordo com a programação normal.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos específicos em doentes idosos (com idade ≥ 65 anos).

Compromisso renal

Não é recomendada nenhuma modificação da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (*Creatinine clearance*, CrCl \geq 30 ml/min, calculada por Cockcroft-Gault). Existem dados limitados em doentes com compromisso renal grave e doença renal terminal (DRT) (n=12). Os doentes com compromisso renal grave (CrCl < 30 ml/min) ou em diálise devem ser monitorizados quanto a reações adversas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessárias modificações da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh). Os doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado foram tratados em estudos clínicos de BRUKINSA. A dose recomendada de BRUKINSA para doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) é de 80 mg por via oral duas vezes por dia. Não foi avaliada a segurança de BRUKINSA em doentes com compromisso hepático grave. Monitorizar atentamente estes doentes para acontecimentos adversos de BRUKINSA (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de BRUKINSA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

BRUKINSA destina-se à utilização por via oral. As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos. Os doentes devem ser instruídos a engolir as cápsulas inteiras juntamente com água, e a não abrir, quebrar ou mastigar as cápsulas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves e fatais graves em doentes tratados com BRUKINSA em monoterapia. Foram relatados em doentes acontecimentos hemorrágicos de grau 3 ou superior, incluindo eventos de hemorragia intracraniana e hemorragia gastrointestinal, hematúria e hemotórax (ver secção 4.8). Ocorreram em doentes com malignidades hematológicas acontecimentos hemorrágicos de qualquer grau incluindo púrpura e petéquias. O mecanismo para os acontecimentos hemorrágicos não está bem compreendido.

BRUKINSA pode aumentar o risco de hemorragia em doentes a receber terapêuticas de anticoagulante ou antiagregante plaquetário e os doentes devem ser monitorizados para sinais de hemorragia. Poderá ser necessário modificar a dose em caso de reações adversas de Grau 3 ou superior, tal como recomendado (ver secção 4.2). A varfarina ou outros antagonistas da vitamina K não devem ser administrados concomitantemente com BRUKINSA. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemorragia e o hemograma completo deve ser igualmente monitorizado. Considerar os benefícios e riscos da terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária quando coadministrados com BRUKINSA.

Infeções

Ocorreram infeções fatais e não fatais (incluindo bacteriana, viral, fúngica ou sepsis) e infeções oportunistas (p. ex. herpes viral, criptocócica, aspergilose e infeções por pneumocystis jiroveci) em

doentes tratados com monoterapia BRUKINSA. Ocorreram infeções de grau 3 ou superior em doentes (ver secção 4.8). A infeção mais frequente de grau 3 ou superior foi a pneumonia. Ocorreram igualmente infeções devido à reativação do vírus da hepatite B (HBV). Antes de iniciar o tratamento com BRUKINSA, o estado de HBV dos doentes deve ser estabelecido. Recomenda-se consultar um especialista em doenças hepáticas para os doentes que testem positivo para o HBV ou que tenham uma serologia positiva para a hepatite B, antes de iniciar o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados e controlados de acordo com as normas médicas para prevenir a reativação da hepatite B. Considerar profilaxia de acordo com a norma de cuidados em doentes que estão em maior risco de infeções. Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de infeção e tratados adequadamente.

Citopenias

Foram relatadas citopenias de grau 3 ou 4 incluindo neutropenia, trombocitopenia e anemia com base em medições laboratoriais em doentes tratados com monoterapia BRUKINSA (ver secção 4.8). Monitorizar o hemograma completo mensalmente durante o tratamento (ver secção 4.2).

Nova malignidade primária

Ocorreram casos de novas malignidades primárias em doentes tratados com monoterapia BRUKINSA, incluindo carcinomas não-cutâneos. A nova malignidade primária mais frequente foi o cancro da pele (carcinoma das células basais e carcinoma das células escamosas da pele). A utilização de proteção solar deve ser recomendada aos doentes.

Fibrilação e flutter auriculares

Ocorreram casos de fibrilação e flutter auriculares em doentes tratados com monoterapia BRUKINSA, especialmente em doentes com fatores de risco cardíacos, hipertensão e infeções agudas. Os sinais e sintomas da fibrilação e flutter auriculares devem ser monitorizados e geridos consoante apropriado.

Síndrome de lise tumoral

Foi relatada síndrome de lise tumoral com pouca frequência com a terapia de zanubrutinib, em especial em doentes que foram tratados para a leucemia linfocítica crónica (CLL). Avalie os riscos que possam ser relevantes (p. ex. carga tumoral elevada ou nível de ácido úrico no sangue) e tome as precauções apropriadas. Siga os doentes de perto e trate em conformidade.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz enquanto estiverem a tomar BRUKINSA (ver secção 4.6).

BRUKINSA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Zanubrutinib é metabolizado principalmente pela enzima 3A do citocromo P450 (CYP3A).

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de zanubrutinib

A utilização concomitante de BRUKINSA e medicamentos que inibem forte ou moderadamente o CYP3A pode aumentar a exposição ao zanubrutinib.

Inibidores fortes do CYP3A

A coadministração de várias doses de itraconazol (inibidor forte de CYP3A) aumentou a C_{max} de zanubrutinib em 2,6 vezes e AUC em 3,8 vezes em indivíduos saudáveis.

Se tiver de ser utilizado um inibidor forte do CYP3A (p. ex., posaconazol, voriconazol, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), reduzir a dose de BRUKINSA para 80 mg (uma cápsula) durante a utilização do inibidor. Monitorizar os doentes de perto quanto a toxicidade e seguir as orientações de modificação da dose, conforme necessário (ver secção 4.2).

Inibidores moderados do CYP3A

As simulações de farmacocinética baseadas fisiologicamente indicam que a coadministração de doses múltiplas de um inibidor moderado de CYP3A pode aumentar a C_{max} e AUC de zanubrutinib em aproximadamente 2 vezes. Se tiver de ser utilizado um inibidor moderado do CYP3A (p. ex., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarona, fluconazol, verapamilo, aprepitant, imatinib, sumo de toranja, laranjas-amargas), reduzir a dose de BRUKINSA para 160 mg (duas cápsulas) durante a utilização do inibidor. Monitorizar os doentes de perto quanto a toxicidade e seguir as orientações de modificação da dose, conforme necessário (ver secção 4.2).

Inibidores ligeiros do CYP3A

Simulações em condições de jejum sugerem que os inibidores ligeiros do CYP3A (p. ex., ciclosporina e fluvoxamina) podem aumentar a AUC de zanubrutinib em < 1,5 vezes. Não é necessário ajuste posológico no caso de associação com inibidores ligeiros. Monitorizar os doentes de perto quanto a toxicidade e seguir as orientações de modificação da dose, conforme necessário.

As toranjas e as laranjas-amargas devem ser utilizadas com cuidado durante o tratamento com BRUKINSA, pois contêm inibidores moderados do CYP3A (ver secção 4.2).

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de zanubrutinib

A utilização concomitante de zanubrutinib e indutores fortes ou moderados de CYP3A podem diminuir as concentrações plasmáticas de zanubrutinib.

Indutores do CYP3A

A coadministração de múltiplas doses de rifampicina (indutor forte do CYP3A) diminuiu a C_{max} do zanubrutinib em 92% e a AUC em 93% em indivíduos saudáveis. A utilização concomitante com indutores fortes do CYP3A (p. ex., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) e indutores moderados do CYP3A (p. ex., bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) deve ser evitada (ver secção 4.2). A coadministração de múltiplas doses de rifabutina (indutor moderado do CYP3A) diminuiu a C_{max} do zanubrutinib em 48% e a AUC em 44% em indivíduos saudáveis. Os indutores moderados do CYP3A devem ser utilizados com precaução durante o tratamento com BRUKINSA.

Agentes redutores do ácido gástrico

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de zanubrutinib quando coadministrado com agentes redutores de ácido gástrico (inibidores da bomba de prótons, antagonistas dos recetores H₂).

Agentes que podem ter as concentrações plasmáticas alteradas por zanubrutinib.

O zanubrutinib é um indutor ligeiro do CYP3A e do CYP2C19. A utilização concomitante de zanubrutinib pode diminuir as concentrações plasmáticas dos medicamentos que são substratos destas enzimas.

Substratos de CYP3A

A coadministração de várias doses de zanubrutinib diminuiu a C_{max} de midazolam (substrato de CYP3A) em 30% e AUC em 47%. Os medicamentos com índice terapêutico estreito que são metabolizados pelo CYP3A (p. ex., alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolímus e tacrolímus) devem ser utilizados com cuidado, pois o zanubrutinib pode diminuir as exposições plasmáticas destes medicamentos.

Substratos de CYP2C19

A coadministração de várias doses de zanubrutinib diminuiu a C_{max} de omeprazol (substrato de CYP2C19) em 20% e AUC em 36%. Os medicamentos com índice terapêutico estreito que são metabolizados pelo CYP2C19 (p. ex., S-mefenitoína) devem ser utilizados com cuidado, pois o zanubrutinib pode diminuir as exposições plasmáticas destes medicamentos.

Outros substratos do CYP

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas com a farmacocinética da S-varfarina (substrato de CYP2C9) quando coadministrada com zanubrutinib.

Coadministração com substratos/inibidores de transporte

A coadministração de várias doses de zanubrutinib aumentou a C_{max} de digoxina (substrato de P-gp) em 34% e AUC em 11%. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da rosuvastatina (substrato BCRP) quando coadministrada com zanubrutinib.

A coadministração de substratos orais da P-gp com um índice terapêutico estreito (p. ex., digoxina) deve ser efetuada com cuidado, pois o zanubrutinib pode aumentar as suas concentrações.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

Com base nos resultados em animais, BRUKINSA pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3). As mulheres devem evitar engravidar enquanto estiverem a tomar BRUKINSA e durante pelo menos até 1 mês depois de terminar o tratamento. Deste modo, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes enquanto estiverem a tomar BRUKINSA e durante pelo menos até 1 mês após descontinuação do tratamento. Atualmente, desconhece-se se zanubrutinib pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, pelo que as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar façam um teste de gravidez antes de iniciar a terapêutica.

Gravidez

BRUKINSA não deve ser utilizado durante a gravidez. Não existem dados sobre a utilização de BRUKINSA em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se zanubrutinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano e não foram realizados estudos não clínicos. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Brukinsa.

Fertilidade

Não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina em ratos, mas foram observadas anomalias morfológicas no esperma e aumento da perda pós-implantação com 300 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de BRUKINSA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Foi relatada fadiga, tonturas e astenia em alguns doentes em tratamento com BRUKINSA, a qual deve ser considerada durante a avaliação da capacidade do doente em conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorreram com mais frequência ($\geq 20\%$) foram infeções do trato respiratório superior[§] (33%), esquimose[§] (30%), neutropenia[§] (28%), hemorragia/hematoma[§] (27%), equimose[§] (26%), erupção cutânea[§] (23%), e dor musculoesquelética[§] (23%) (Tabela 3).

As reações adversas de Grau 3 ou superior mais frequentes ($>5\%$) foram neutropenia[§] (19%), pneumonia[§] (9%), hipertensão (7%) e trombocitopenia[§] (6%).

Dos 1550 doentes tratados com zanubrutinib, 2,9% dos mesmos descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. A reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação do tratamento foi a pneumonia[§] (1,4%). Reações adversas que resultaram numa redução da dose ocorreram em 5,7% dos doentes.

Lista tabelada das reações adversas

O perfil de segurança baseia-se em dados agrupados de 1550 doentes com malignidades das células B incluindo os doentes com leucemia linfocítica crónica (N = 938), macroglobulinemia de Waldenström (N = 249), linfoma de células do manto (N = 140), linfoma de zona marginal (N = 93), linfoma folicular (N = 59) e outros tipos de malignidade das células B (N = 71), tratados com BRUKINSA em estudos clínicos com uma duração de exposição mediana de 22,95 meses.

As reações adversas em doentes tratados com BRUKINSA para malignidades das células B estão indicadas abaixo por classes de sistema de órgãos e grupo de frequência. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas notificadas em estudos clínicos em doentes com malignidades das células B

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA | Termos MedDRA | Todos os graus *(%) | Grau 3 ou superior (%) |
|--------------------------------------|---|-----------------------|------------------------|
| Infeções e infestações | Infeção do trato respiratório superior [§] | Muito frequentes (33) | 2 |
| | Pneumonia ^{§#} | Muito frequentes (18) | 9 |
| | Pneumonia | Muito frequentes (12) | 7 |
| | Infeção do trato respiratório inferior | Frequentes (5) | <1 |
| | Infeção do trato urinário | Muito frequentes (12) | 2 |

| | | | |
|---|---|-----------------------|----|
| | Bronquite | Frequentes (4) | <1 |
| | Reativação da Hepatite B | Pouco frequente (<1) | <1 |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia [§] | Muito frequentes (28) | 19 |
| | Trombocitopenia [§] | Muito frequentes (16) | 6 |
| | Anemia [§] | Muito frequentes (14) | 5 |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas [§] | Muito frequentes (11) | <1 |
| Cardiopatias | Fibrilhação auricular e palpitações | Frequentes (3) | 1 |
| Vasculopatias | Hematomas [§] | Muito frequentes (26) | <1 |
| | Contusões | Muito frequentes (18) | 0 |
| | Petéquias | Frequentes (7) | <1 |
| | Púrpura | Frequentes (5) | <1 |
| | Equimoses | Frequentes (2) | <1 |
| | Hemorragia/hematoma [§] # | Muito frequentes (27) | 3 |
| | Hematúria | Muito frequentes (10) | <1 |
| | Epistaxe | Frequentes (7) | <1 |
| | Hemorragia gastrointestinal | Pouco frequentes (<1) | <1 |
| | Hipertensão | Muito frequentes (13) | 7 |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | Muito frequentes (19) | <1 |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequentes (19) | 2 |
| | Prisão de ventre | Muito frequentes (12) | <1 |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Erupção cutânea [§] | Muito frequentes (23) | <1 |
| | Prurido | Frequentes (7) | <1 |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dor musculoesquelética [§] | Muito frequentes (23) | 2 |
| | Artralgia | Muito frequentes (13) | <1 |
| | Dor nas costas | Muito frequentes (10) | <1 |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga [§] | Muito frequentes (16) | 1 |
| | Fadiga | Muito frequentes (12) | 1 |
| | Astenia | Frequentes (4) | <1 |
| | Edema periférico | Frequentes (7) | <1 |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Síndrome de lise tumoral [§] # | Pouco frequentes (<1) | <1 |
| Exames complementares de diagnóstico[†] | Contagem de neutrófilos absolutos diminuída ^{†±} | Muito frequentes (49) | 21 |
| | Plaquetas diminuídas ^{†±} | Muito frequentes (36) | 7 |
| | Hemoglobina diminuída ^{†±} | Muito frequentes (23) | 4 |

*Os graus foram avaliados com base nos critérios de terminologia frequente para acontecimentos adversos do National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria, NCI-CTCAE) versão 4.03.

[†] Com base em valores laboratoriais.

[±] As percentagens baseiam-se no número de doentes com avaliações na linha basal e pelo menos uma avaliação pós-linha basal disponível.

[§] Inclui vários termos de reações adversas

[#] Inclui acontecimentos com resultado fatal.

Outras populações especiais

Idosos

Dos 1550 doentes tratados com BRUKINSA, 61,3% tinham 65 anos de idade ou mais. A incidência de acontecimentos adversos de grau 3 ou superior foi ligeiramente superior entre os doentes idosos tratados com zanubrutinib (60,3% dos doentes com idade ≥ 65 versus 54,0% dos doentes < 65 anos de idade). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na segurança entre os doentes com ≥ 65 anos de idade e os mais novos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BRUKINSA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer antídoto específico para BRUKINSA. Para doentes que sofram sobredosagem, monitorizar e proporcionar tratamento de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da tirosinacina de Bruton, código ATC: L01EL03.

Mecanismo de ação

Zanubrutinib é um inibidor da cinase da tirosina Bruton (BTK). Zanubrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína no local ativo da BTK, levando à inibição da atividade de BTK. BTK é uma molécula de sinalização do recetor de antigénio das células B (BCR) e vias do recetor de citocinas. Nas células B, a sinalização BTK resulta na ativação das vias de sinalização necessárias para a proliferação de células B, tráfico celular, quimiotaxia e aderência.

Efeitos farmacodinâmicos

Ocupação BTK em PBMCs e biópsias dos gânglios linfáticos

A mediana de ocupação BTK no estado estacionário em células mononucleares de sangue periférico foi mantida em 100% ao longo de 24 horas a uma dose diária total de 320 mg em doentes com malignidades das células B. A mediana de estado estacionário de ocupação BTK nos gânglios linfáticos foi de 94% a 100% após a dose recomendada.

Efeito no intervalo de QT/QTc e electrofisiologia cardíaca

Para as doses recomendadas (320 mg uma vez por dia ou 160 mg duas vezes por dia), não houve efeitos clinicamente relevantes no intervalo QTc. A uma dose única 1,5 vezes a dose máxima

recomendada (480 mg), zanubrutinib não prolongou o intervalo QT para qualquer medida clinicamente relevante (ou seja, ≥ 10 ms).

Eficácia e segurança clínicas

Doentes com Macroglobulinemia de Waldenström (WM)

A segurança e eficácia de BRUKINSA na WM foram avaliadas num estudo aleatorizado, em regime aberto, multicêntrico para comparar zanubrutinib e ibrutinib (Estudo ASPEN) em doentes que nunca tinham sido tratados com um inibidor da BTK. Os doentes elegíveis tinham, pelo menos, 18 anos de idade com um diagnóstico clínico e histológico definitivo de recidiva/refração de WM ou nunca expostos ao tratamento padrão quando considerados inadequados para regimes de quimioimunoterapia pelo médico responsável. Os doentes tiveram de cumprir pelo menos um critério para tratamento de acordo com os critérios do painel de consenso do Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) e terem doença mensurável, conforme definido por um nível sérico de IgM $>0,5$ g/dl. Os doentes com mutação MYD88 (MYD88^{MUT}) foram atribuídos à Coorte 1 (N = 201) e foram aleatorizados 1:1 para receber zanubrutinib 160 mg duas vezes por dia (Braço A) ou ibrutinib 420 mg uma vez por dia (Braço B) até progressão de doença ou toxicidade inaceitável. Os participantes que tinham MYD88 selvagem (MYD88^{WT}) por sequenciação genética (estimada estar presente em aproximadamente 10% dos participantes inscritos), foram inscritos para a Coorte 2 (N = 28) e receberam zanubrutinib 160 mg duas vezes por dia num terceiro braço de estudo, não aleatorizado (Braço C).

Na Coorte 1 (MYD88^{MUT}), a idade mediana foi de 70 anos (intervalo, 38 a 90 anos), com 71% e 60% dos doentes tratados com ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente, com > 65 anos de idade. No braço de zanubrutinib, 33% dos doentes e, no braço de ibrutinib, 22% dos doentes tinham > 75 anos. 67% eram do sexo masculino, e 91% eram caucasianos. No início do estudo, 44% dos doentes no braço de ibrutinib e 46% no braço de zanubrutinib tinham um Sistema de Classificação de Prognóstico Internacional (International Prognostic Scoring System, IPSS) elevado. Cento e sessenta e quatro doentes tinham doença recidivante ou refratária; o número mediano de terapêuticas anteriores foi de 1 (intervalo, de 1 a 8).

A medida de resultado primário foi a taxa de resposta completa (*Complete Response*, CR) ou resposta parcial muito boa (*Very Good Partial Response*, VGPR), conforme avaliada por uma comissão de revisão independente (*Independent review committee*, IRC) com adaptação dos critérios de resposta atualizados no Sexto IWWM. Os parâmetros de avaliação secundários para a Coorte 1 incluem taxa de resposta *major* (*major response rate*, MRR), duração da resposta, taxa de CR ou VGPR determinada pelo investigador e sobrevida livre de progressão (*progression-free survival*, PFS).

Os testes para a superioridade do parâmetro de avaliação primário da taxa de VGPR ou CR necessitaram de testes no conjunto de análise de recidivantes/refratários antes de serem testados no conjunto de análise *intention-to-treat* (ITT). A mediana de seguimento foi de 19,4 meses. Nos doentes recidivantes/refratários, 19,8% e 28,9% alcançaram VGPR ou CR nos braços de ibrutinib e zanubrutinib, respetivamente. O parâmetro de avaliação primário de eficácia não foi significativo no conjunto de análise de recidivantes/refratários ($p = 0,1160$ bilateral). A Tabela 4 resume as respostas, tal como foram avaliadas pela IRC para o conjunto de análise de recidivantes/refratários e o conjunto de análise ITT. As respostas foram observadas com o zanubrutinib em todos os subgrupos, incluindo os doentes MYD88^{WT} (Coorte 2) que tiveram uma taxa de VGPR ou CR de 26,9% e uma MRR de 50%.

Tabela 4: Análise primária da resposta da doença pela comissão de revisão independente (estudo ASPEN)

| Categoria de resposta | Recidivantes/refratários | | ITT | |
|--|--------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| | Ibrutinib N = 81 | Zanubrutinib N = 83 | Ibrutinib N = 99 | Zanubrutinib N = 102 |
| Tempo mediano de seguimento, meses (intervalo) | 18,79 (0,5; 30,0) | 18,73 (0,4; 28,7) | 19,38 (0,5; 31,1) | 19,47 (0,4; 31,2) |
| CR | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| VGPR | 16 (19,8) | 24 (28,9) | 19 (19,2) | 29 (28,4) |
| PR | 49 (60,5) | 41 (49,4) | 58 (58,6) | 50 (49,0) |
| Taxa CR ou VGPR, n (%) | 16 (19,8) | 24 (28,9) | 19 (19,2) | 29 (28,4) |
| IC de 95% ^a | (11,7; 30,1) | (19,4; 39,9) | (12,0; 28,3) | (19,9; 38,2) |
| Diferença de risco (%) ^b | 10,7 | | 10,2 | |
| IC de 95% ^a | (-2,5; 23,9) | | (-1,5; 22,0) | |
| valor p ^c | 0,1160 | | | |
| MRR (PR ou melhor), n (%) | 65 (80,2) | 65 (78,3) | 77 (77,8) | 79 (77,5) |
| IC de 95% ^a | (69,9; 88,3) | (67,9; 86,6) | (68,3; 85,5) | (68,1; 85,1) |
| Diferença de risco (%) ^b | -3,5 | | -0,5 | |
| IC 95% | (-16,0; 9,0) | | (-12,2; 11,1) | |
| Duração da resposta major | | | | |
| Taxa livre de acontecimentos aos, % (IC de 95%) ^d 18 meses | 85,6 (73,1; 92,6) | 87,0 (72,5; 94,1) | 87,9 (77,0; 93,8) | 85,2 (71,7; 92,6) |

As percentagens são baseadas no N.

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

^b Mantel-Haenszel diferença de risco frequente com o intervalo de confiança de 95% calculada utilizando uma aproximação normal e erro padrão de Sato estratificado por fatores de estratificação por IRT (estratos CXCR4 WT e UNK são combinados) e grupo de idade (idade ≤65 e >65). Ibrutinib é o grupo de referência.

^c Com base no teste CMH estratificado por fatores de estratificação por IRT (estratos CXCR4 WT e UNK são combinados) e grupo de idade (idade ≤ 65 e >65)

^d As taxas livres de acontecimentos são calculadas pelo método de Kaplan-Meier com os IC de 95% calculados com a fórmula de Greenwood.

Com base no período de corte atualizado para os dados, a taxa livre de acontecimentos da sobrevida livre de progressão segundo a avaliação do investigador foi 77,6% *versus* 84,9% aos 30 meses (ibrutinib *versus* zanubrutinib), com uma razão de riscos global estimada de 0,734 (IC de 95%: 0,380; 1,415).

Doentes com linfoma da zona marginal (LZM)

A eficácia do zanubrutinib foi avaliada num ensaio clínico de Fase 2, aberto, multicêntrico e com um único braço, com 68 doentes com LZM, que tinham sido sujeitos a pelo menos uma terapêutica anterior com anticorpos anti-CD20. Vinte e seis (38,2%) doentes tinham LZM extraganglionar, 26 (38,2%) tinham LZM ganglionar, 12 (17,6%) tinham LZM esplénico, e não era conhecido o subtipo em 4 (6%) dos doentes. Foi administrado zanubrutinib por via oral em dose diária dupla de 160 mg até haver progressão na doença ou até se verificar uma toxicidade inaceitável. A mediana de idades dos doentes era de 70 anos (intervalo: 37 a 95), e 53% eram do sexo masculino. O período mediano desde o diagnóstico inicial foi de 61,5 meses (intervalo: 2,0 a 353,6). O número mediano de tratamentos prévios foi 2 (intervalo: 1 a 6) com 27,9 % dos doentes com 3 ou mais linhas de terapêutica sistémica; 98,5% (n=67) dos doentes tinham recebido anteriormente quimioterapia com base em rituximab e 85,3% (n=58) dos doentes tinham recebido anteriormente tratamento com agentes alquilantes; 5,9% dos doentes (n=4) receberam anteriormente transplantes de células estaminais. Sessenta e três (92,6%)

doentes tinham um estado de desempenho ECOG na situação basal de 0 ou 1. Vinte e dois (32,4%) doentes tinham doença refratária quando foram inscritos no estudo.

A reação tumoral deu-se em conformidade com a Classificação de Lugano de 2014 e o *endpoint* de eficácia primária foi uma taxa de resposta global, tal como avaliado por uma Comissão de Avaliação Independente (*Independent Review Committee* [IRC]).

Tabela 3: Resultados da eficácia em doentes com LZM segundo a Comissão de Avaliação Independente

| | Estudo BGB-3111-214 (N=66)* |
|--|--|
| TRG (IC de 95%) | 68% (55,6;79,1) |
| RC | 26% |
| RP | 42% |
| DdR mediana em meses (IC de 95%) | NE (25,0, NE) |
| DDR Taxa Livre de Eventos ^b aos 24 meses, % (IC de 95%) | 72,9 (54,4, 84,9) |
| Seguimento do estudo mediano em meses (Mín, Máx) | 28,04 (1,64, 32,89) |

*Dois doentes no BGB-3111-214 não foram avaliáveis para eficácia devido à confirmação central de transformação do LZM em linfoma difuso de grandes células B.

^b As taxas livres de eventos foram calculadas pelo método Kaplan-Meier com 95% dos ICs calculados utilizando a fórmula de Greenwood.

TRG: taxa de resposta global, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, DdR: duração da resposta, IC: intervalo de confiança, NE: não estimado

No BGB-3111-214, o período mediano até à resposta foi de 2,79 meses (intervalo: 1,7 a 11,1 meses). Após um tempo de seguimento do estudo mediano de 28,04 meses (intervalo: 1,64 a 32,89 meses), a duração média de resposta (DMR) como avaliado pelo IRC não foi atingida (IC de 95% 25,0 meses NE), e calculou-se que um total de 72,9 % (IC de 95% 54,4 a 84,9) dos entrevistados não exibiam respostas 24 meses após a resposta inicial.

As taxas de resposta global foram semelhantes para os subtipos de LZM (extraganglionar, ganglionar e esplénico).

Doentes com leucemia linfocítica crónica (CLL)

A eficácia de BRUKINSA nos doentes com CLL foi avaliada em dois estudos controlados aleatorizados.

BGB-3111-304: um estudo internacional, de fase 3, aberto, aleatorizado de Zanubrutinib em comparação com bendamustina + rituximabe (BR em doentes com CLL não tratada previamente).

BGB-3111-304 é um estudo multicêntrico, de fase 3, aberto, aleatorizado, controlado ativamente, com monoterapia zanubrutinib e bendamustina em comparação com rituximabe em 479 doentes com CLL não tratada previamente sem deleção 17p (del(17p)) (braços A e B; Coorte 1). BGB-3111-304 braço C (Coorte 2) é um estudo de um só braço, multicêntrico, com monoterapia zanubrutinib em 110 doentes com CLL não tratada previamente com del(17p) confirmada centralmente.

Ambas as Coortes incorporaram doentes com 65 anos de idade ou mais, bem como doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos de idade sem indicações para quimioimunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR).

As características demográficas e de linha basal foram, regra geral, equilibradas entre o braço A (zanubrutinib) e o braço B (BR) da Coorte 1. Em ambos os braços, a idade mediana foi de 70,0 anos, com uma proporção de doentes ligeiramente superior com ≥ 75 anos de idade (26,1%) no braço A em comparação com o braço B (22,3%) e uma proporção ligeiramente inferior de doentes com idades compreendidas entre os 65 e os 75 anos de idade (55,2%) no braço A, em comparação com o braço B (58,4%). Na Coorte 1, 92,7% dos doentes tiveram um estado de performance ECOG na linha basal de 0 ou 1 (93,7% no braço A e 91,6% no braço B). Na Coorte 2 (braço C zanubrutinib), 87,3% dos doentes tiveram um estado de performance ECOG de 0 ou 1.

As características demográficas ou de linha de base foram também, regra geral, semelhantes entre o braço A (zanubrutinib) na Coorte 1 e o braço C (zanubrutinib) na Coorte 2.

Na Coorte 1, a aleatorização foi estratificada por idades (< 65 anos vs ≥ 65 anos), estágio Binet (C versus A ou B), estado mutacional (com mutações vs sem mutações) da cadeia pesada da região variável da imunoglobulina (IGHV) e região geográfica (América do Norte versus Europa versus Ásia Pacífico). Um total de 479 doentes foram aleatorizados (conjunto de análise *intention-to-treat* [ITT]), 241 para a terapêutica contínua com zanubrutinib e 238 para 6 ciclos de terapêutica com bendamustina e rituximabe (BR).

Na Coorte 1, os doentes do braço A de zanubrutinib receberam 160 mg duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No braço B, os doentes receberam uma dose de 90 mg/m²/dia de bendamustina nos primeiros 2 dias de cada ciclo, durante 6 ciclos e uma dose de rituximabe de 375 mg/m² durante o Ciclo 1, e uma dose de 500 mg/m² durante os Ciclos 2 a 6. Cada ciclo de tratamento consistiu aproximadamente em 28 dias. Na Coorte 2 (braço C), os doentes receberam zanubrutinib 160 mg duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para a Coorte 1, o endpoint primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), avaliada por uma Comissão de avaliação central independente (IRC). Os endpoints secundários incluíram a taxa de resposta global com base na avaliação da IRC.

Na Coorte 1, o tempo mediano de seguimento da PFS foi de 25,0 meses (intervalo: 0,0 a 41,4). A taxa de PFS aos 24 meses foi de 85,5% (IC 95%: 80,1, 89,6) para o zanubrutinib e 69,5% (IC 95%: 62,4, 75,5) para BR. Na Coorte 2, o tempo mediano de seguimento para a PFS foi de 27,9 meses (intervalo: 1,0 a 38,8) e a taxa de PFS aos 24 meses de 88,9% (IC 95%: 81,3, 93,6). A Taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada pela Comissão de avaliação IRC na Coorte 2 foi de 90,0% (IC 95%: 82,8, 94,9). O tempo médio para a resposta parcial ou superior, como avaliado pela IRC, foi de 2,89 meses (intervalo: 1,8, 14,2) e 2,86 meses (intervalo: 1,9, 13,9) no braço de zanubrutinib da Coorte 1 e Coorte 2, respetivamente.

Os resultados da eficácia para a Coorte 1 encontram-se apresentados na Tabela 6. As curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevivência livre de progressão (PFS) para os dois braços da Coorte 1 encontram-se apresentados na Figura 1.

Tabela 6: Resultados da eficácia no BGB-3111-304

| Endpoint | Coorte 1* Doentes sem Del(17p) | |
|---|--------------------------------------|--|
| | Zanubrutinib (N=241) | Bendamustina+ Rituximabe (N=238) |
| Sobrevivência livre de progressão (PFS) † | | |
| Número de eventos, n (%) | 36 (14,9) | 71 (29,8) |
| Progressão da doença, n (%) | 27 (11,2) | 59 (24,8) |
| Morte, n (%) | 9 (3,7) | 12 (5,0) |
| Média (IC 95%), meses ^a | NE (NE, NE) | 33,7 (28,1, NE) |
| Taxa de perigo (HR) (IC 95%) ^b | 0,42 (0,28, 0,63) | |
| Valor P ^c | <0,0001 | |
| Taxa de resposta global (ORR)† % (IC 95%) | 94,6% (91,0, 97,1) | 85,3% (80,1, 89,5) |

Taxa de resposta global (ORR): CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: resposta completa, CRi: resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta, nPR: resposta parcial nodular, PR: resposta parcial, PR-L: resposta parcial com linfocitoma, IC: intervalo de confiança, NE: não estimável, o tempo mediano de seguimento para a PFS foi de 25,0 meses (IC 95%: 24,6, 25,2).

* Conjunto de análise *intention-to-treat* (ITT)

† Avaliado por uma Comissão de avaliação central independente.

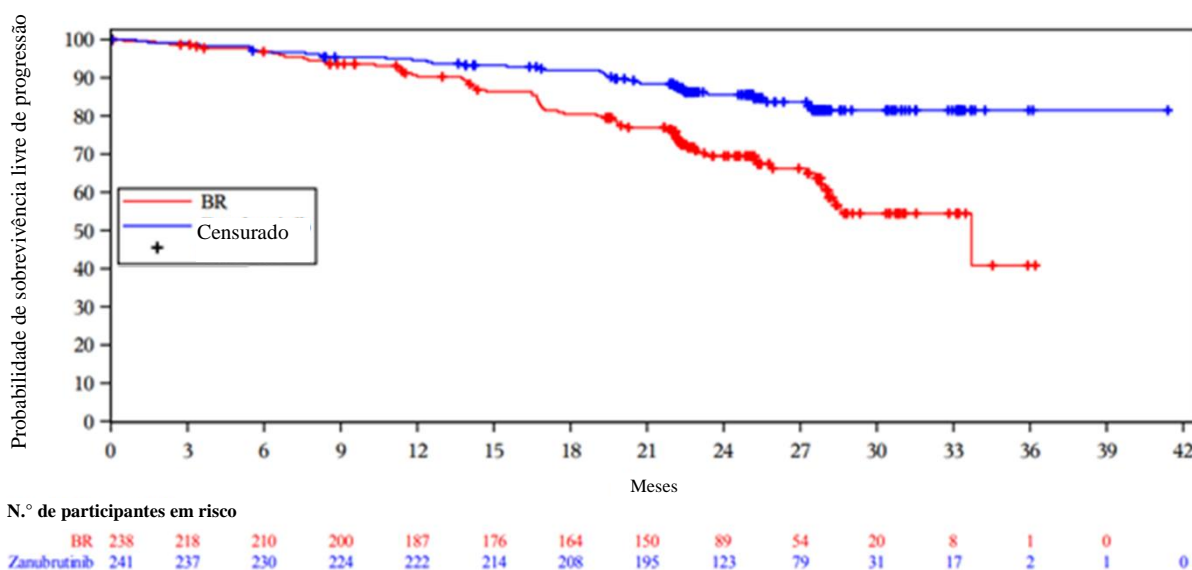
a Com base numa estimativa de Kaplan-Meier.

b Com base num modelo de regressão de Cox estratificado com bendamustina + rituximabe como grupo de referência.

c Com base num teste log-rank estratificado.

Numa análise *ad hoc* atualizada com um acompanhamento médio de 33,5 meses para a PFS, a PFS analisada pelo investigador manteve-se constante com a análise primária com um HR de 0,33 (95% IC: 0,22 a 0,48, P descritivo <0,0001) no braço de zanubrutinib acima do braço de BR. A PFS média não foi atingida com o braço de zanubrutinib e foi de 39,2 meses para o braço de BR. 36 meses após a aleatorização, calculou-se que 83,6% dos doentes tratados com zanubrutinib e 55,1% com BR estavam livres de progressão e vivos. Com um acompanhamento médio de 35,8 meses, A OS média não foi atingida por ambos os braços; o cálculo da taxa de OS de 36 meses foi de 90,9% (IC de 95%: 86,3 a 94,0) no braço de zanubrutinib e de 89,5% (IC de 95%: 84,2 a 93,1) no braço de BR, respetivamente.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da IRC-PFS avaliada na Coorte 1 (população ITT) do BGB-3111-304



BGB-3111-305: um estudo aleatorizado de fase 3 de zanubrutinib em comparação com ibrutinib em doentes com CLL recidivante ou refratária (R/R)

BGB-3111-305 é um estudo aleatorizado, multicêntrico, aberto, de fase 3, controlado ativamente. Envolveu 652 doentes com CLL recidivante ou refratária após, pelo menos, uma terapêutica sistémica anterior. Os doentes foram aleatorizados quer para o zanubrutinib 160 mg por via oral duas vezes por dia, quer para o ibrutinib 420 mg por via oral uma vez por dia, continuando até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A aleatorização foi estratificada por idades (< 65 anos versus \geq 65 anos), região geográfica (China versus não-China), estado refratário (sim ou não), e estado de mutação del(17p)/TP53 (presente ou ausente).

Os dados demográficos de linha basal e as características da doença foram, regra geral, equilibradas entre os braços de tratamento no conjunto de análise *intention-to-treat* (ITT) e nos primeiros 415 doentes aleatorizados.

No conjunto de análise ITT, a idade mediana foi de 67,0 anos no braço zanubrutinib e 68,0 anos no braço ibrutinib. A maioria dos doentes nos dois braços teve uma PS de ECOG de 0 ou 1 (97,9% no braço zanubrutinib; 96,0% no braço ibrutinib). Foram observadas características demográficas e de linha basal semelhantes nos primeiros 415 doentes aleatorizados. O número mediano de linhas anteriores de terapêutica sistémica foi 1,0 no braço zanubrutinib (intervalo, 1 a 6) e 1,0 no braço ibrutinib (intervalo, 1 a 8) em ambos os conjuntos de análise ITT e nos primeiros 415 doentes aleatorizados.

Os doentes tratados anteriormente com um inibidor de BTK foram excluídos do estudo 305, encontrando-se disponíveis dados limitados para o zanubrutinib após tratamento anterior inibidor de BCL 2.

De um total de 652 doentes, 327 foram incluídos na monoterapia com zanubrutinib, 325 na monoterapia com ibrutinib. A avaliação da eficácia baseia-se na análise interina pré-especificada dos

primeiros 415 doentes aleatorizados da população ITT. Destes, 207 foram incluídos na monoterapia com zanubrutinib, 208 na monoterapia com ibrutinib. Os resultados da eficácia encontram-se apresentados na Tabela 7.

O endpoint primário foi a taxa de resposta global (ORR, definida como resposta parcial ou melhor).

Na análise interina da ORR pré-especificada e nos primeiros 415 doentes aleatorizados, o zanubrutinib demonstrou não-inferioridade (1-lado $p < 0,0001$) e superioridade (2-lados $p = 0,0006$) relativamente ao ibrutinib na ORR primária especificada pelo protocolo, avaliada pelo investigador. A resposta, tal como especificada pela IRC também demonstrou não-inferioridade do zanubrutinib em relação ao ibrutinib (1-lado $p < 0,0001$). Na avaliação final da ORR, a ORR avaliada pelo investigador continuou a ser superior (79,5% versus 71,1%) no braço zanubrutinib em comparação com o braço ibrutinib (descritivo = 0,0133); a ORR determinada pela IRC foi também significativamente superior no braço zanubrutinib em comparação com o braço ibrutinib, demonstrando superioridade (80,4% versus 72,9%, respetivamente; 2-lados $p = 0,0264$).

Tabela 7: Resultados da eficácia no BGB-3111-305 (Avaliação final de todos os 415 doentes aleatorizados)

| Endpoint | Avaliados pelo investigador | | Avaliados pela IRC | |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Zanubrutinib (N=207) | Ibrutinib (N=208) | Zanubrutinib (N=207) | Ibrutinib (N=208) |
| Taxa de resposta global [§] (ORR) n (%) (IC 95%) | 162 (78.3) (72.0, 83.7) | 130 (62.5) (55.5, 69.1) | 158 (76.3) (69.9, 81.9) | 134 (64.4) (57.5, 70.9) |
| Taxa de resposta ^a (IC 95%) | 1.25 (1.10, 1.41) | | 1.17 (1.04, 1.33) | |
| Não-inferioridade ^b | 1-lado valor-p <0,0001 | | 1-lado valor-p <0,0001 | |
| Superioridade ^c | 2-lados valor-p 0,0006 | | 2-lados valor-p 0,0121 | |
| Duração da resposta ^d : Taxa livre de eventos 12- meses % (IC 95%) | 89.8 (78.1, 95.4) | 77.9 (64.7, 86.7) | 90.3 (82.3, 94.8) | 78.0 (66.1, 86.2) |

Taxa de resposta global (ORR): CR + CRi + nPR + PR, CR: resposta completa, CRi: resposta completa com recuperação hematopoiética incompleta, nPR: resposta parcial nodular, PR: resposta parcial, IC: intervalo de confiança

A duração média da resposta como avaliada pelo investigador não foi alcançada no braço zanubrutinib na avaliação final, o tempo mediano de seguimento foi de 15,31 meses (intervalo: 0,1, 23,1) no braço zanubrutinib e de 15,43 meses (intervalo: 0,1, 26,0) no braço ibrutinib.

[§] Os testes de hipóteses para avaliar a não-inferioridade da ORR na análise interina basearam-se apenas nos primeiros 415 doentes aleatorizados, com um nível de significância unilateral de 0,005.

^a Taxa de resposta: o rácio estimado da taxa de resposta global no braço zanubrutinib dividido pela taxa no braço ibrutinib.

^b Teste estratificado em comparação com uma taxa de resposta nula de 0,8558.

^c Teste estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel.

^d Estimativa de Kaplan-Meier.

O tempo médio para a resposta conforme avaliado pelo investigador na avaliação interina da ORR nos primeiros 415 doentes aleatorizados foi de 5,59 meses (intervalo: 2,7, 14,1) no braço zanubrutinib e 5,65 meses (intervalo: 2,8, 16,7) no braço ibrutinib. Os resultados avaliados pela IRC foram consistentes (5,55 meses vs. 5,63 meses nos braços zanubrutinib e ibrutinib respetivamente). Na avaliação final da ORR num total de 652 doentes aleatorizados, o tempo mediano para a resposta manteve-se inalterado (5,59 meses vs. 5,65 meses conforme avaliado pelo investigador e 5,52 meses vs. 5,62 meses conforme avaliado pela IRC nos braços zanubrutinib e ibrutinib respetivamente).

Nos doentes com mutação del(17p), nos primeiros 415 doentes aleatorizados, a ORR avaliada pelo investigador foi de 83,3% (IC 95% 62,5, 95,3; 20 de 24 doentes) no braço zanubrutinib e de 53,8% (IC 95% 33,4, 73,4; 14 de 26 doentes) no braço ibrutinib. Com base na avaliação da IRC, a ORR foi de 79,2% (IC 95% 57,8, 92,9; 19 de 24 doentes) no braço zanubrutinib e de 61,5% (IC 95% 40,6, 79,8; 16 de 26 doentes) no braço ibrutinib. Na avaliação final da ORR em todos os 652 doentes aleatorizados, a ORR avaliada pelo investigador foi de 86,7% (IC 95% 73,2, 94,9; 39 de 45 doentes com mutação del[17p]) no braço zanubrutinib e 56,0% (IC 95% 41,3, 70,0; 28 de 50 doentes com mutação del[17p]) no braço ibrutinib. Com base na avaliação da IRC, a ORR foi de 86,7% (IC 95% 73,2, 94,9; 39 de 45 doentes com mutação del[17p]) no braço zanubrutinib e 64,0% (IC 95% 49,2, 77,1; 32 de 50 doentes com mutação del[17p]) no braço ibrutinib.

Para a PFS num total de 652 doentes inscritos, na altura da avaliação interina ORR, as taxas de 12 meses livres de eventos avaliadas pelo investigador foram de 93,3% (IC 95%, 89,3, 95,9) para o braço zanubrutinib e de 83,1% (IC 95%, 77,3, 87,6) para o braço ibrutinib; as taxas livres de eventos de 12 meses avaliadas pela IRC foram de 90,4% (IC 95%, 85,7, 93,6) para o braço zanubrutinib e de 81,7% (IC 95%, 75,8, 86,4) para o braço ibrutinib. Com um tempo de seguimento de estudo mediano de 24,3 meses (intervalo: 0,1, 34,1) no braço zanubrutinib e de 23,8 meses (intervalo: 0,1, 37,0) no braço ibrutinib na avaliação final da ORR, as taxas livres de eventos de 24 meses avaliadas pelo investigador foram de 78,4% (IC 95%, 72,3, 83,4) para o braço zanubrutinib e de 63,6% (IC 95%, 56,5, 69,8) para o braço ibrutinib, e as taxas livres de eventos de 24 meses avaliadas pela IRC foram de 77,4% (IC 95%, 71,2, 82,4) para o braço zanubrutinib e de 65,8% (IC 95%, 58,9, 71,9) para o braço ibrutinib.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com BRUKINSA em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do linfoma linfoplasmocítico e para o tratamento de neoplasmas das células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A concentração plasmática máxima de zanubrutinib (C_{max}) e área sob a curva de concentração plasmática do medicamento ao longo do tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente ao longo de um intervalo de dose de 40 mg a 320 mg (0,13 a 1 vez a dose total diária recomendada). Foi observada acumulação sistémica limitada de zanubrutinib após repetição da administração durante uma semana.

A AUC média geométrica (%CV) zanubrutinib diária é 2 099 (42%) ng·h/ml seguido de 160 mg duas vezes por dia e 1,917 (59%) ng·h/ml seguido de 320 mg uma vez por dia. A média geométrica (%CV) da C_{max} zanubrutinib no estado estacionário diária é 299 (56%) ng/ml seguido de 160 mg duas vezes por dia e 533 (55%) ng/ml seguido de 320 mg uma vez por dia.

Absorção

A t_{max} mediana de zanubrutinib é de 2 horas. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na AUC ou C_{max} de zanubrutinib após a administração de uma refeição rica em gorduras (aproximadamente 1 000 calorias com 50% do total de teor calórico de gordura) em participantes saudáveis.

Distribuição

A média geométrica (%CV) aparente do volume de distribuição de zanubrutinib no estado estacionário durante a fase terminal (V_z/F) foi de 522 l (71%). A ligação de zanubrutinib às proteínas plasmáticas é aproximadamente 94% e a razão sangue-plasma foi 0,7-0,8.

Metabolismo

Zanubrutinib é metabolizado principalmente pela enzima 3A do citocromo P450.

Eliminação

A semivida média ($t_{1/2}$) de zanubrutinib é de aproximadamente 2 a 4 horas após uma dose única oral de zanubrutinib de 160 mg ou 320 mg. A média geométrica (%CV) da depuração oral aparente (CL/F) de zanubrutinib durante a fase terminal foi de 128 (61%) l/h. Após uma única dose radio-marcada de zanubrutinib de 320 mg para participantes saudáveis, aproximadamente 87% da dose foi recuperada nas fezes (38% inalterada) e 8% na urina (menos de 1% inalterada).

Populações especiais

Idosos

A idade (19 a 90 anos; média de idades de $65 \pm 12,5$) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de zanubrutinib com base na análise FC da população (N=1291).

População pediátrica

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com zanubrutinib em doentes com menos de 18 anos de idade.

Género

O sexo (872 homens e 419 mulheres) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de zanubrutinib com base na análise FC da população.

Raça

Raça (964 caucasianos, 237 asiáticos, 30 negros e 25 categorizados como outra) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de zanubrutinib com base na análise FC da população.

Peso corporal

O peso corporal (36 a 149 kg; peso médio de $76,5 \pm 16,9$ kg) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de zanubrutinib com base na análise FC da população (N=1291).

Compromisso renal

Zanubrutinib passa por uma eliminação renal mínima. Com base na análise FC da população, o compromisso renal ligeiro e moderado (eliminação de creatinina [CrCl] com ≥ 30 ml/min conforme calculada pela equação de Cockcroft-Gault) não teve qualquer influência na exposição de zanubrutinib. A análise baseou-se em 362 doentes com função renal normal, 523 com compromisso renal ligeiro, 303 com compromisso renal moderado, 11 com compromisso renal grave e um com DRT. Desconhecem-se os efeitos do compromisso renal grave (CrCl <30 ml/min) e diálise na farmacocinética de zanubrutinib.

Compromisso hepático

A AUC total de zanubrutinib aumentou 11% em participantes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh), em 21% em participantes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), e 60% em participantes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) relativamente a doentes com função hepática normal. A AUC de zanubrutinib não ligado aumentou 23% em participantes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh),

em 43% em participantes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), e 194% em participantes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) relativamente a doentes com função hepática normal. Foi observada uma correlação significativa entre a pontuação de Child-Pugh, a albumina sérica, a bilirrubina sérica e o tempo de protrombina no início do estudo com a AUC do zanubrutinib não ligado.

Estudos *in vitro*

Enzimas CYP

Zanubrutinib é um indutor fraco do CYP2B6 e do CYP2C8. Zanubrutinib não é um indutor do CYP1A2.

Coadministração com substratos/inibidores do transporte

Zanubrutinib é provavelmente um substrato de P-gp. Zanubrutinib não é um substrato ou inibidor de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, ou OATP1B3.

Interações farmacodinâmicas

Um estudo *in vitro* mostrou que a potencial interação farmacodinâmica entre o zanubrutinib e o rituximab é baixa e que é improvável que o zanubrutinib interfira com o efeito de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) induzido por anticorpos anti-CD20.

Estudos *in vitro*, *ex vivo* e em animais mostraram que os efeitos de zanubrutinib na ativação plaquetária, na expressão de glicoproteínas e na formação de trombos são nulos ou mínimos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Os perfis toxicológicos gerais de zanubrutinib foram caracterizados oralmente em ratos Sprague-Dawley durante um máximo de 6 meses de tratamento e em cães Beagle durante um máximo de 9 meses de tratamento.

Em estudos de dose repetida em ratos com uma duração de tratamento de até 6 meses, foi detetada mortalidade associada ao fármaco testado com a dose de 1000 mg/kg/dia (81x superior à AUC clínica), com alterações histopatológicas no trato gastrointestinal. Outros achados clínicos foram detetados principalmente no pâncreas (atrofia, fibroplasia, hemorragia e/ou infiltração de células inflamatórias) com doses ≥ 30 mg/kg/dia (3x superior à AUC clínica), na pele em redor do nariz/boca/olhos (infiltração de células inflamatórias, erosão/úlceras) a partir da dose de 300 mg/kg/dia (16x superior à AUC clínica) e nos pulmões (presença de macrófagos nos alvéolos) com a dose de 300 mg/kg/dia. Todos estes achados clínicos reverteram total ou parcialmente após um período de recuperação de 6 semanas, exceto os achados clínicos relacionados com o pâncreas, que não foram considerados clinicamente relevantes.

Em estudos de dose repetida em cães com uma duração de tratamento de até 9 meses, os achados clínicos associados ao fármaco testado foram detetados principalmente no trato gastrointestinal (fezes moles/aguadas/mucoides), pele (erupção cutânea, descoloração avermelhada e espessamento/descamação), e no baço e gânglios linfáticos mesentéricos, mandibulares e abdominais (diminuição dos linfócitos ou eritrofagocitose) em doses a partir de 10 mg/kg/dia (3x superior à AUC clínica) até 100 mg/kg (18x superior à AUC clínica). Todos estes achados clínicos reverteram total ou parcialmente após um período de recuperação de 6 semanas.

Carcinogenicidade/genotoxicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com zanubrutinib.

Zanubrutinib não demonstrou mutagenicidade num ensaio de mutagenicidade bacteriana (ensaio de Ames), não demonstrou ser clastogénico num ensaio de aberração cromossómica em células de mamíferos (*Chinese hamster ovary*), nem demonstrou ser clastogénico num ensaio *in vivo* de micronúcleos na medula óssea de ratos.

Toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento

Foi realizado um estudo combinado de fertilidade masculina e feminina e desenvolvimento embrionário em ratos com doses orais de zanubrutinib de 30, 100 e 300 mg/kg/dia. Não foram detetados efeitos na fertilidade masculina ou feminina, mas com a dose mais elevada testada, foram detetadas anomalias morfológicas no esperma e um aumento das perdas pós-implantação. A dose de 100 mg/kg/dia é aproximadamente 13 vezes superior à exposição terapêutica no ser humano.

Foram realizados estudos de toxicidade de desenvolvimento embrionário-fetal quer em ratos como em coelhos. Zanubrutinib foi administrado por via oral a ratos durante o período de organogénese em doses de 30, 75, e 150 mg/kg/dia. Observaram-se malformações no coração (corações com 2 ou 3 câmaras com incidência de 0,3%-1,5%) a todos os níveis de dose na ausência de toxicidade materna. A dose de 30 mg/kg/dia é de aproximadamente 5 vezes superior à exposição terapêutica no ser humano.

Administração de zanubrutinib a 30, 70, e 150 mg/kg/dia em coelhas prenhes durante o período de organogénese resultou em perda pós-implantação na dose mais elevada. A dose de 70 mg/kg é de aproximadamente 25 vezes superior à exposição terapêutica no ser humano.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento pré e pós-natal, zanubrutinib foi administrado por via oral em ratos nas doses de 30, 75, e 150 mg/kg/dia desde a implantação até ao desmame. A descendência dos grupos de dose média e alta teve uma diminuição de peso corporal pré-desmame, e todos os grupos de dose tiveram resultados oculares adversos (por exemplo, cataratas, olho saliente). A dose de 30 mg/kg/dia é de aproximadamente 5 vezes superior à exposição terapêutica no ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Laurilsulfato de sódio (E487)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão

Goma-laca glacé (E904)
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de PEAD com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 120 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1576/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal da Agência Europeia de Medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de implementar as medidas p s-autoriza o**

O MAH implementar , no período de tempo estabelecido, as seguintes medidas:

| Descri o | Data limite |
|--|--------------------|
| Estudo de eficácia p s-autoriza o (PAES): de modo a reforçar a confirma o da eficácia e segurança de zanubrutinib nos doentes com MZL R/R, o MAH submeter  o relatório do ensaio final do estudo de eficácia p s-autoriza o (PAES): Estudo BGB-3111-308: um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de Fase 3 de zanubrutinib com rituximab versus lenalidomide com rituximab em doentes com linfoma de zona marginal recorrente/refratário (NCT05100862). | Até Q4 2028 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRUKINSA 80 mg cápsulas
zanubrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 80 mg de zanubrutinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1576/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

BRUKINSA

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BRUKINSA 80 mg cápsulas
zanubrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 80 mg de zanubrutinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1576/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

BRUKINSA 80 mg cápsulas zanubrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é BRUKINSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar BRUKINSA
3. Como tomar BRUKINSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BRUKINSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BRUKINSA e para que é utilizado

BRUKINSA é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa zanubrutinib. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores das proteínas cinases. Este medicamento funciona ao bloquear a tirosina cinase de Bruton, uma proteína no organismo que ajuda as células cancerígenas a crescer e sobreviver. Ao bloquear esta proteína, BRUKINSA reduz o número de células cancerígenas e atrasa o agravamento do cancro.

BRUKINSA é utilizado para tratar a macroglobulinemia de Waldenström (também conhecido como linfoma linfoplasmácítico), um cancro que afeta um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos B que produzem demasiada quantidade de uma proteína denominada IgM.

Este medicamento é utilizado quando a doença reaparece ou o tratamento não funcionou ou em doentes que não podem receber quimioterapia juntamente com um anticorpo.

BRUKINSA também é utilizado para tratar o linfoma da zona marginal. Trata-se de um tipo de cancro que também afeta os linfócitos B ou células B. No linfoma da zona marginal, as células B anómalas multiplicam-se com demasiada rapidez e têm uma vida demasiado prolongada. Poderá dar-se um aumento do tamanho dos órgãos que fazem parte das defesas naturais do corpo, tal como os gânglios linfáticos e o baço. As células B anómalas podem igualmente afetar vários órgãos, tais como o estômago, glândulas salivares, tireoide, olhos, pulmões, medula óssea e sangue. Os doentes podem ter febre, perda de peso, cansaço e suores noturnos, e também podem ter sintomas que dependem do local onde o linfoma se desenvolve. Este medicamento é utilizado quando a doença reaparece ou quando o tratamento não dá resultado.

BRUKINSA também é utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crónica (CLL), outro tipo de cancro que afeta as células B e que envolve os nódulos linfáticos. Este medicamento é utilizado em doentes que não foram tratados anteriormente para a CLL ou quando a doença sofreu uma recidiva ou não respondeu ao tratamento anterior.

2. O que precisa de saber antes de tomar BRUKINSA

Não tome BRUKINSA

- se tem alergia ao zanubrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar BRUKINSA:

- se já tiver tido hemorragia ou hematomas involgares ou se estiver a tomar quaisquer medicamentos ou suplementos que aumentem o seu risco de hemorragia (ver secção "**Outros medicamentos e BRUKINSA**"). Se fez uma cirurgia recente ou planeia fazer uma cirurgia, o seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar BRUKINSA por um curto período de tempo (3 a 7 dias) antes e após a sua cirurgia ou procedimento dentário
- se tiver um ritmo cardíaco irregular ou tiver uma história de ritmos cardíacos irregulares ou insuficiência cardíaca grave ou se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas: dificuldade em respirar, fraqueza, tonturas, vertigens, desmaios ou quase-desmaios, dores no peito ou pernas inchadas
- se alguma vez foi alertado como estando em risco acrescido de contrair infeções. Pode vir a ter infeções virais, bacterianas ou fúngicas durante o tratamento com BRUKINSA exibindo os seguintes possíveis sintomas: febre, arrepios, fraqueza, confusão, dores no corpo, sintomas de constipação ou gripe, cansaço ou falta de ar, pele ou olhos amarelados (icterícia).
- se tiver tido ou puder ter hepatite B. Isto porque BRUKINSA pode fazer com que a hepatite B fique novamente ativa. Os doentes irão ser cuidadosamente verificados pelo seu médico para sinais desta infeção antes de ser iniciado o tratamento
- se tiver problemas no fígado ou nos rins
- se tiver sido recentemente sujeito a qualquer cirurgia, especialmente se esta puder afetar a forma como absorve alimentos ou medicamentos no seu estômago ou intestino
- se teve recentemente contagens baixas no sangue de glóbulos vermelhos, de células que combatem as infeções ou de plaquetas
- se tiver tido outros carcinomas no passado, incluindo cancro da pele (p. ex., carcinoma das células basais ou carcinoma das células escamosas). Por favor, utilize proteção solar.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Testes e exames de verificação antes e durante o tratamento

Os testes de laboratório podem mostrar linfocitose, um aumento de glóbulos brancos (linfócitos) no seu sangue nas primeiras semanas de tratamento. Isto é esperado e pode durar alguns meses. Isto não significa necessariamente que o seu cancro no sangue esteja a piorar. O seu médico irá verificar as suas contagens sanguíneas antes e durante o tratamento e em casos raros o seu médico pode dar-lhe outro medicamento. Fale com o seu médico sobre o que significam os resultados do seu teste.

Síndrome de lise tumoral (TLS): durante o tratamento do cancro já se detetaram níveis pouco habituais de químicos no sangue causados pela decomposição rápida das células tumorais e por vezes mesmo na ausência de tratamento. Isto poderá levar a alterações no funcionamento do fígado, alterações do ritmo cardíaco ou convulsões. O seu médico ou outro profissional de saúde poderá efetuar análises ao sangue para detetar a existência da TLS.

Crianças e adolescentes

BRUKINSA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, pois é pouco provável que funcione.

Outros medicamentos e BRUKINSA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui quaisquer medicamentos obtidos sem prescrição médica, medicamentos à base de plantas e suplementos. Isto porque BRUKINSA pode afetar o modo como

alguns medicamentos funcionam. E outros medicamentos podem afetar também o modo como o BRUKINSA funciona.

BRUKINSA pode fazer com que sangue mais facilmente. Isto significa que deve informar o seu médico se tomar outros medicamentos que aumentem o seu risco de hemorragia. Isto inclui medicamentos, tais como:

- ácido acetilsalicílico (aspirina) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tais como ibuprofeno e naproxeno,
- anticoagulantes, como a varfarina, heparina e outros medicamentos para tratar ou prevenir os coágulos sanguíneos,
- suplementos que possam aumentar o risco de hemorragia tais como óleo de peixe, vitamina E ou sementes de linhaça.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro antes de tomar BRUKINSA.

Informe igualmente o seu médico se toma alguns dos seguintes medicamentos – Os efeitos de BRUKINSA ou de outros medicamentos podem ser influenciados se tomar BRUKINSA juntamente com qualquer um dos seguintes medicamentos:

- antibióticos para tratar infeções bacterianas – ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcilina ou rifampicina
- medicamentos para tratar infeções fúngicas – fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamentos para a infeção pelo VIH – efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicamento para prevenir as náuseas e vômitos associados à quimioterapia – aprepitant
- medicamentos para a depressão – fluvoxamina, hipericão
- medicamentos chamados inibidores das cinases para o tratamento de outros cancros – imatinib
- medicamentos para a hipertensão ou dor no peito – bosentano, diltiazem, verapamilo
- medicamentos para o coração/antiarrítmicos – digoxina, dronedarona, quinidina
- medicamentos para prevenir convulsões, tratar a epilepsia ou tratar um problema doloroso da face chamado nevralgia do trigêmeo – carbamazepina, mefenitoína, fenitoína
- medicamentos for enxaquecas e cefaleias em salvas – di-hidroergotamina, ergotamina
- medicamentos para sonolência extrema e outros problemas do sono – modafinil
- medicamentos para psicoses e síndrome de Tourette – pimozida
- medicamentos para anestesia – alfentanilo, fentanilo
- medicamentos chamados agentes imunossuppressores – ciclosporina, sirolímus, tacrolímus

BRUKINSA e alimentos

As toranjas e as laranjas-amargas devem ser consumidas com cuidado por volta da hora a que toma BRUKINSA. Isto porque podem aumentar a quantidade de BRUKINSA no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Não engravide enquanto está a tomar este medicamento. BRUKINSA não deve ser utilizado durante a gravidez. Desconhece-se se BRUKINSA pode causar danos ao seu bebé em gestação.

As mulheres em idade fértil têm de utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com BRUKINSA e durante pelo menos um mês após o tratamento. Tem de ser utilizado um método contraceptivo de barreira (p. ex., preservativos) com os contraceptivos hormonais como a pílula ou dispositivos.

- Informe o seu médico imediatamente se engravidar.
- Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. BRUKINSA pode passar para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se cansado ou tonto após tomar BRUKINSA, o que pode afetar a sua capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

BRUKINSA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar BRUKINSA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 320 mg (4 cápsulas) por dia, *sob a* forma de 4 cápsulas uma vez por dia *ou* de 2 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite.

O seu médico pode ajustar a dose.

Engula as cápsulas com um copo de água, com alimentos ou fora das refeições.

Tome as cápsulas à mesma hora em cada dia.

BRUKINSA atua melhor se for engolido inteiro. Por conseguinte, engula as cápsulas inteiras. Não abrir, quebrar ou mastigar as cápsulas.

Se tomar mais BRUKINSA do que deveria

Se tomar mais BRUKINSA do que deveria, fale com um médico imediatamente. Leve consigo a embalagem das cápsulas e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar BRUKINSA

Se falhar uma dose, tome-a na toma seguinte e continue a tomar o medicamento como planeado. Se toma BRUKINSA uma vez por dia, tome a dose seguinte no dia seguinte. Se toma o medicamento duas vezes por dia, de manhã e à noite, e se esqueceu de tomá-lo de manhã, tome a dose seguinte à noite. Não tome uma dose a dobrar para compensar a cápsula que se esqueceu de tomar. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre quando tomar a sua dose seguinte.

Se parar de tomar BRUKINSA

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar BRUKINSA e diga a um médico imediatamente se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- Erupção da pele com comichão, dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua ou garganta – pode estar a ter uma reação alérgica ao medicamento.

Informe imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- febre, calafrios, dores no corpo, sensação de cansaço, sintomas de constipação ou gripe, ter falta de ar, urinar frequente e com dores – estes podem ser sinais de uma infeção (viral, bacteriana ou fúngica). Estes podem incluir infeções do nariz, garganta ou seios nasais (infeção do trato respiratório superior), pneumonia ou infeções do trato urinário.

- tonturas
- tosse
- nódos negros ou tendência aumentada de nódos negros; contusões
- hemorragia
- sangue na urina
- diarreia; o seu médico pode precisar de lhe dar um fluido e substituto salino ou outro medicamento
- prisão de ventre
- erupção da pele
- dores nos músculos e ossos
- fadiga
- pressão arterial alta
- análises ao sangue que mostram um número reduzido de células sanguíneas. O seu médico deve fazer análises ao sangue durante o tratamento com BRUKINSA para verificar o número de células sanguíneas.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções nos pulmões (infeção do trato respiratório inferior)
- reativação da hepatite B (caso já tenha tido Hepatite B, esta pode regressar)
- pequenas manchas de sangue sob a pele
- sangramento do nariz
- batimento cardíaco acelerado, sensação que o coração saltou um batimento, pulso fraco ou irregular, sensação de atordoamento, falta de ar, desconforto no peito (sintomas de problemas do ritmo cardíaco)
- fraqueza
- comichão na pele
- mãos, tornozelos ou pés inchados

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento intestinal (sangue nas fezes)
- níveis pouco habituais de químicos no sangue causados pela decomposição rápida das células cancerígenas ocorrerem durante o tratamento do cancro e por vezes mesmo na ausência de tratamento (síndrome de lise tumoral)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BRUKINSA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BRUKINSA

- A substância ativa é zanubrutinib. Cada cápsula contém 80 mg de zanubrutinib.
- Os outros componentes são:
 - conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio(E487), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio. Ver secção 2 “BRUKINSA contém sódio”.
 - invólucro da cápsula: gelatina e dióxido de titânio (E171)
 - tinta de impressão: goma-laca glacé (E904), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de BRUKINSA e conteúdo da embalagem

BRUKINSA é uma cápsula branca a esbranquiçada de 22 mm de comprimento, marcada com "ZANU 80" a tinta preta de um lado. As cápsulas são fornecidas num frasco de plástico com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 120 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO
DURANTE UM ANO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.