

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 80 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg ζανουμπρουτινίμπης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Λευκό έως υπόλευκο αδιαφάνες σκληρό καψάκιο μήκους 22 mm που φέρει την ένδειξη «ZANU 80» με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς ακατάλληλους για ανοσοχημειοθεραπεία.

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη βασισμένη σε αντι-CD20 θεραπεία.

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ).

Το BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα (ΟΛ), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων

Δοσολογία

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της ζανουμπρουτινίμπης είναι 320 mg. Η ημερήσια δόση μπορεί να λαμβάνεται είτε μία φορά ημερησίως (τέσσερα καψάκια των 80 mg) ή να χωριστεί σε δύο δόσεις των 160 mg δύο φορές ημερησίως (δύο καψάκια των 80 mg). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη

Η ζανουμπρουτινίμπη πρέπει να χορηγείται πριν από την έγχυση ομπινουτουζουμάμπης. Η συνιστώμενη δόση είναι ομπινουτουζουμάμπη 1.000 mg ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1, 8 και 15 του Κύκλου 1, καθώς και την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών από τους Κύκλους 2 έως 6. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού, η ομπινουτουζουμάμπη μπορεί να χορηγείται σε δόση 100 mg την Ημέρα 1 και σε δόση 900 mg την Ημέρα 2 του Κύκλου 1 αντί σε δόση 1.000 mg την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Μπορεί να συνταγογραφηθεί θεραπεία συντήρησης με ομπινουτουζουμάμπη (μία έγχυση κάθε δύο μήνες για έως και δύο έτη). Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ομπινουτουζουμάμπης για πρόσθετες πληροφορίες δοσολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής πριν από κάθε έγχυση.

Τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της ζανουμπρουτινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εκδήλωση ανεπιθύμητης ενέργειας	Τροποποίηση δόσης (δοσολογία έναρξης: 320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως)
Μη αιματολογικές τοξικότητες $\geq$ Βαθμού 3 Εμπύρετη ουδετεροπενία $\geq$ Βαθμού 3	Πρώτη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως
Θρομβοκυτταροπενία Βαθμού 3 με σημαντική αιμορραγία Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (που διαρκεί >10 συνεχόμενες ημέρες)	Δεύτερη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 160 mg μία φορά ημερησίως ή 80 mg δύο φορές ημερησίως
Θρομβοκυτταροπενία Βαθμού 4 (που διαρκεί >10 συνεχόμενες ημέρες)	Τρίτη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 80 mg μία φορά ημερησίως
	Τέταρτη	Διακόψτε οριστικά το BRUKINSA

Η ασυμπτωματική λεμφοκυττάρωση δεν πρέπει να θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν να λαμβάνουν BRUKINSA.

Για την τροποποίηση της δόσης της ομπινουτουζουμάμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ομπινουτουζουμάμπης.

Τροποποιήσεις δόσης για συγχρηγούμενη θεραπεία

Τροποποιήσεις δόσης για χρήση με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2):

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης όταν συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

CYP3A	Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Συνιστώμενη δόση
Αναστολή	Ισχυρός αναστολέας του CYP3A (π.χ. ποζακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη)	80 mg μία φορά ημερησίως
	Μέτριος αναστολέας του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, διλτιαζέμη, δρонеδαρόνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, ιματινίμπη, χυμός γκρέιπφρουτ, νεράντζια)	160 mg μία φορά ημερησίως ή 80 mg δύο φορές ημερησίως
Επαγωγή	Ισχυρός επαγωγέας του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο) Μέτριος επαγωγέας του CYP3A (π.χ. μοπενεμίνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκυλίνη)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη επαγωγή του CYP3A

Παράλειψη δόσης

Δεν πρέπει να ληφθεί διπλή δόση για την αναπλήρωση μιας δόσης που ξεχάσατε. Εάν μια δόση δεν ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα, η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το κανονικό πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$, εκτιμώμενη βάσει Cockcroft-Gault). Τα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ESRD ($n=12$) είναι περιορισμένα. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) ή υπό αιμοκάθαρση θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Η συνιστώμενη δόση BRUKINSA για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) είναι 80 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Η ασφάλεια του BRUKINSA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το BRUKINSA προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα σκληρά καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να καταπίνουν ολόκληρα τα καψάκια με νερό, χωρίς να ανοίγουν, να σπάνε ή να μασούν τα καψάκια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία

Σοβαρά και θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3 ή υψηλότερου, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκρανιακής και γαστρεντερικής αιμορραγίας, της αιματοουρίας και του αιμοθώρακα (βλ. παράγραφο 4.8). Αιμορραγικά συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού, συμπεριλαμβανομένων της πορφύρας και των πετεχειών, εκδηλώθηκαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ο μηχανισμός πρόκλησης αιμορραγικών συμβάντων δεν είναι καλά κατανοητός.

Το BRUKINSA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αιμορραγίας. Μπορεί να απαιτείται τροποποίηση δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Βαρφαρίνη ή άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το BRUKINSA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται οι πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι. Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αντιπηκτικής ή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας όταν συγχωρηγείται με το BRUKINSA. Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους-κινδύνου από την αναστολή της ζανουμπρουτινίμης για 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από τη χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Λοιμώξεις

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών, μυκητιασικών λοιμώξεων ή σήψης) και ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. λοίμωξη από ιό του έρπητα, κρυπτοκοκκική λοίμωξη, λοίμωξη από aspergillus και pneumocystis jiroveci) έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Σε ασθενείς εκδηλώθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότερη λοίμωξη Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν η πνευμονία. Έχουν εκδηλωθεί επίσης λοιμώξεις λόγω επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με BRUKINSA, θα πρέπει να εξακριβωθεί η κατάσταση των ασθενών όσον αφορά τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ιατρού ειδικού στα ηπατικά νοσήματα για ασθενείς που έχουν θετικό αποτέλεσμα στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα Β πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διαχειρίζονται σύμφωνα με τα ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής θεραπείας σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και αντιμετωπίστε κατάλληλα.

Κυτταροπενία

Κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή 4 συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, της θρομβοκυτταροπενίας και της αναιμίας με βάση εργαστηριακές μετρήσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μη δερματικού καρκινώματος έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Η συχνότερη δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια ήταν ο καρκίνος του δέρματος (καρκίνωμα βασικών κυττάρων και καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του δέρματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αντηλιακή προστασία.

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με BRUKINSA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, υπέρταση, οξείες λοιμώξεις και σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα σημεία και τα συμπτώματα για κολπική μαρμαρυγή και κολπικό πτερυγισμό και να αντιμετωπίζονται αναλόγως.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί όχι συχνά με τη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να αξιολογούνται οι σχετικοί κίνδυνοι (π.χ. υψηλό φορτίο όγκου ή επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα) και θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Brukinsa (βλ. παράγραφο 4.6).

Το BRUKINSA περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ζανουμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A του κυτοχρώματος P450 (CYP3A).

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση BRUKINSA και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά ή μέτρια το CYP3A μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη ζανουμπρουτινίμη.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων ιτρακοναζόλης (ισχυρός αναστολέας CYP3A) αύξησε τη C_{max} της ζανουμπρουτινίμης κατά 2,6 φορές και την AUC κατά 3,8 φορές σε υγιή άτομα. Η συγχρόνηση πολλαπλών δόσεων των ισχυρών αναστολέων του CYP3A βορικοναζόλη και κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις στη ζανουμπρουτινίμη κατά 3,30 φορές και 1,92 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ και 3,29 φορές και 2,01 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση C_{max} , αντίστοιχα.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A (π.χ. βορικοναζόλη, κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη), μειώστε τη δόση του BRUKINSA σε 80 mg (ένα καψάκιο) κατά τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των μέτριων αναστολέων του CYP3A φλουконаζόλη και διλτιαζέμη σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις στη ζανουμπρουτινίμη κατά 1,88 φορές και 1,62 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ και 1,81 φορές και 1,62 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση $C_{\max}$, αντίστοιχα.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, διλτιαζέμη, δρονεδαρόνη, φλουконаζόλη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, ιματινίμη, χυμός γκρέιπφρουτ, νεράντζια), η δόση του BRUKINSA θα πρέπει να μειωθεί σε 160 mg (δύο καψάκια) κατά τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. Παράγραφο 4.2).

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A (π.χ. κυκλοσπορίνη και φλουβοξαμίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την AUC της ζανουμπρουτινίμης κατά <1,5 φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε συνδυασμό με ήπιους αναστολείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση ζανουμπρουτινίμης και ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα.

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) μείωσε τη $C_{\max}$ της ζανουμπρουτινίμης κατά 92% και την AUC κατά 93% σε υγιή άτομα. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο) και μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. μπόσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκυλλίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. Παράγραφο 4.2). Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπουτίνης (μέτριος επαγωγέας του CYP3A) μείωσε τη $C_{\max}$ της ζανουμπρουτινίμης κατά 48% και την AUC κατά 44% σε υγιή άτομα. Η ταυτόχρονη χρήση ζανουμπρουτινίμης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ήπιοι επαγωγείς του CYP3A μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BRUKINSA.

Παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης όταν συγχορηγήθηκε με παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές υποδοχέων H2).

Παράγοντες των οποίων μπορεί να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τη ζανουμπρουτινίμη.

Η ζανουμπρουτινίμη είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP3A και του CYP2C19. Η ταυτόχρονη χρήση της ζανουμπρουτινίμης μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα.

Υποστρώματα του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης μείωσε τη C_{max} της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A) κατά 30% και την AUC κατά 47%. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. αλφεντανύλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα.

Υποστρώματα CYP2C19

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης μείωσε τη C_{max} της ομεπραζόλης (υπόστρωμα CYP2C19) κατά 20% και την AUC κατά 36%. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP2C19 (π.χ. S-μεφαιντοΐνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα.

Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης (υπόστρωμα P-gr) κατά 34% και την AUC κατά 11%. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα BCRP) όταν συγχορηγήθηκε με ζανουμπρουτινίμη.

Η συγχορήγηση από του στόματος υποστρωμάτων της P-gr με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το BRUKINSA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες (βλ. Παράγραφο 5.3). Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το BRUKINSA και για έως 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν παίρνουν το BRUKINSA και για έως 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού. Συνιστάται ο έλεγχος εγκυμοσύνης για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Κύηση

Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ζανουμπρουτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ζανουμπρουτινίμη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Brukinsa.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων αλλά σημειώθηκαν όμως μορφολογικές ανωμαλίες στο σπέρμα και αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση σε δόση 300 mg/kg/ημέρα (βλ. Παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Brukinsa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Από ορισμένους ασθενείς που έλαβαν BRUKINSA αναφέρθηκε κόπωση, ζάλη και εξασθένηση και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού^s (36%), οι μώλωπες^s (32%), η αιμορραγία/το αιμάτωμα^s (30%), η ουδετεροπενία^s (30%), ο μυοσκελετικός πόνος^s (27%), το εξάνθημα^s (25%), η πνευμονία^s (24%), η διάρροια (21%) και ο βήχας^s (21%) (Πίνακας 3).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου ($>3\%$) της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη ήταν η ουδετεροπενία^s (21%), η πνευμονία^s (14%), η υπέρταση^s (8%), η θρομβοκυτταροπενία^s (6%), η αναιμία (6%) και η αιμορραγία/το αιμάτωμα^s (4%).

Από τους 1550 ασθενείς υπό θεραπεία με τη ζανουμπρουτινίμη, ποσοστό 4,8% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν η πνευμονία^s (2,6%). Ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 5,0% των ασθενών.

Ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη ήταν η θρομβοκυτταροπενία^s (37%), η ουδετεροπενία^s (31%) και η κόπωση^s (27%) (Πίνακας 4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου ($>3\%$) της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη ήταν η ουδετεροπενία^s (25%), η θρομβοκυτταροπενία^s (16%), η πνευμονία^s (15%) και η αναιμία (5%).

Από τους 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη, ποσοστό 4,9% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν η πνευμονία^s (4,2%). Ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 7,0% των ασθενών.

Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων[†] (με βάση τις εργαστηριακές τιμές) παρατηρήθηκε στο 65% (όλοι οι βαθμοί) και στο 12% (Βαθμού 3 ή 4) των ασθενών που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό

με ομπινουτουζουμάμπη σε σύγκριση με το 43% (όλοι οι βαθμοί) και το 11% (Βαθμού 3 ή 4) σε ασθενείς που έλαβαν ομπινουτουζουμάμπη. Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων όλων των βαθμών καθώς και Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε για το 39% και το 7,8% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1550 ασθενείς με κακοήθειες Β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (N = 938), μακροσφαιριναιμία του Waldenström (N = 249), λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (N = 140), λέμφωμα οριακής ζώνης (N = 93), οζώδες λέμφωμα (N = 59) και άλλου τύπου κακοήθειες Β κυττάρων (N = 71), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA σε κλινικές μελέτες με διάμεση διάρκεια έκθεσης τους 34,41 μήνες.

Το προφίλ ασφάλειας της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη βασίζεται στα δεδομένα της μελέτης ROSEWOOD από 143 ασθενείς με ΟΛ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη με διάμεση διάρκεια έκθεσης τους 12,35 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BRUKINSA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη για κακοήθειες Β κυττάρων παρατίθενται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4, αντίστοιχα, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομαδοποίηση συχνότητας. Οι συχνότερες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κακοήθειες Β κυττάρων (n = 1550)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού [§]	Πολύ συχνές (36)	2
	Πνευμονία ^{§#}	Πολύ συχνές (24)	14
	Πνευμονία	Πολύ συχνές (15)	8
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού	Συχνές (5)	<1
	Λοίμωξη του ουροποιητικού	Πολύ συχνές (14)	2
	Βρογχίτιδα	Συχνές (4)	<1
	Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β	Μη συχνές (<1)	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία [§]	Πολύ συχνές (30)	21
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές (2)	2

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
	Θρομβοκυτταροπενία [§]	Πολύ συχνές (18)	6
	Αναιμία [§]	Πολύ συχνές (16)	6
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σύνδρομο λύσης όγκου ^{§#}	Όχι συχνές (<1)	<1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη [§]	Πολύ συχνές (12)	<1
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός	Συχνές (5)	2
Αγγειακές διαταραχές	Μώλωπες [§]	Πολύ συχνές (32)	<1
	Θλάση	Πολύ συχνές (20)	0
	Πετέχειες	Συχνές (7)	<1
	Πορφύρα	Συχνές (5)	<1
	Εκχύμωση	Συχνές (3)	<1
	Αιμορραγία/Αιμάτωμα ^{§ #}	Πολύ συχνές (30)	3
	Αιματουρία	Πολύ συχνές (11)	<1
	Επίσταξη	Συχνές (8)	<1
	Γαστρεντερική αιμορραγία	Μη συχνές (<1)	<1
	Υπέρταση [§]	Πολύ συχνές (17)	8
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας [§]	Πολύ συχνές (21)	<1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (21)	2
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (14)	<1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [§]	Πολύ συχνές (25)	<1
	Κνησμός	Συχνές (8)	<1
	Γενική αποφολιδωτική δερματίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος [§]	Πολύ συχνές (27)	2
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές (15)	<1
	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές (12)	<1
Γενικές διαταραχές και	Κόπωση [§]	Πολύ συχνές (18)	1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές (14)	1
	Εξασθένηση	Συχνές (4)	<1
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές (9)	<1
Παρακλινικές εξετάσεις [†]	Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος ^{†±}	Πολύ συχνές (52)	22
	Αιμοπετάλια μειωμένα ^{†±}	Πολύ συχνές (39)	8
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^{†±}	Πολύ συχνές (26)	4

* Οι βαθμοί αξιολογήθηκαν με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE) έκδοση 4.03.

[†] Βάσει εργαστηριακών μετρήσεων.

[±] Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών με διαθέσιμη αξιολόγηση κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη.

[§] Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες της ζανουμπρουτίνης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη που αναφέρθηκαν στη μελέτη ROSEWOOD (BGB-3111-212) σε ασθενείς με οξώδες λέμφωμα (n = 143)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA		
		Όλοι οι βαθμοί* (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού [§]	Πολύ συχνές (14)	<1
	Πνευμονία ^{§#}	Πολύ συχνές (20)	15
	Πνευμονία	Πολύ συχνές (13)	11
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού	Συχνές (4)	<1
	Λοίμωξη του ουροποιητικού [§]	Συχνές (10)	2
	Βρογχίτιδα	Συχνές (2)	0
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυταροπενία [§]	Πολύ συχνές (37)	16
	Ουδετεροπενία [§]	Πολύ συχνές (31)	25
	Αναιμία [§]	Πολύ συχνές (12)	5
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη [§]	Συχνές (4)	0
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός περυγισμός [§]	Συχνές (3)	1
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία/αιμάτωμα [§]	Πολύ συχνές (16)	<1
	Επίσταξη	Συχνές (5)	0
	Αιματουρία	Συχνές (<1)	0
	Μώλωπες [§]	Πολύ συχνές (15)	0
	Θλάση	Πολύ συχνές (8)	0
	Πετέχειες	Συχνές (6)	0
	Πορφύρα	Συχνές (2)	0
	Εκχύμωση	Συχνές (1)	0
	Υπέρταση [§]	Συχνές (4)	<1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA		
		Όλοι οι βαθμοί* (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας [§]	Πολύ συχνές (13)	0
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (19)	3
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (13)	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [§]	Πολύ συχνές (10)	0
	Κνησμός	Συχνές (7)	0
	Γενική αποφολιδωτική δερματίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος [§]	Πολύ συχνές (18)	2
	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές (11)	<1
	Αρθραλγία	Συχνές (4)	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση [§]	Πολύ συχνές (27)	1
	Κόπωση	Πολύ συχνές (15)	0
	Εξασθένηση	Συχνές (12)	<1
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές (2)	0
Παρακλινικές εξετάσεις ^{†±}	Αιμοπετάλια μειωμένα ^{†±}	Πολύ συχνές (65)	12
	Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος ^{†±}	Πολύ συχνές (48)	18
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^{†±}	Πολύ συχνές (31)	<1

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE έκδοση 5.0.)

† Βάσει εργαστηριακών μετρήσεων.

§ Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

± Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών με διαθέσιμη αξιολόγηση κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη.

Άλλος ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Από τους 1550 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με BRUKINSA, το 61,3% ήταν 65 ετών και άνω. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν ελαφρά υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη (69,6% των ασθενών ηλικίας ≥65 έναντι 62,7% των ασθενών ηλικίας <65 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων.

Από τους 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη, το 42,0% ήταν 65 ετών και άνω. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν ελαφρά υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη (70,0% των ασθενών ηλικίας ≥65 έναντι 62,7% των ασθενών ηλικίας <65 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το BRUKINSA. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton, Κωδικός ATC: L01EL03.

Μηχανισμός δράσης

Η ζανουμπруτινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Η ζανουμπруτινίμη σχηματίζει έναν ομοιοπολικό δεσμό με ένα υπόλειμμα κυστεΐνης στη δραστική θέση BTK, οδηγώντας σε αναστολή της δραστηριότητας της BTK. Η BTK είναι ένα μόριο σηματοδότησης των οδών αντιγονικών υποδοχέων B κυττάρων (BCR) και κυτοκίνης. Στα B κύτταρα, η σηματοδότηση της BTK έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οδών που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό, τη διακίνηση, τη χημειοταξία και την προσκόλληση των B κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανίχνευση BTK σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (P BMC) και βιοψίες λεμφαδένων

Η διάμεση ανίχνευση BTK σε σταθερή κατάσταση σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος διατηρήθηκε στο 100% επί 24 ώρες με συνολική ημερήσια δόση 320 mg σε ασθενείς με κακοήθειες B κυττάρων. Η διάμεση ανίχνευση BTK σε σταθερή κατάσταση σε λεμφαδένες ήταν 94% έως 100% μετά τη συνιστώμενη δοσολογία.

Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στις συνιστώμενες δόσεις (320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως), δεν σημειώθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στο διάστημα QTc. Σε εφάπαξ δόση 1,5 φορά τη μέγιστη συνιστώμενη δόση (480 mg), η ζανουμπруτινίμη δεν παρέτεινε το διάστημα QT σε οποιαδήποτε κλινικά σχετική έκταση (δηλαδή, ≥ 10 msec).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA στη WM αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη, κατά την οποία συγκρίθηκαν η ζανουμπруτινίμη και η ιμπρουτινίμη (μελέτη ASPEN, BGB-3111-302) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς της BTK. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών με κλινική και σαφή ιστολογική διάγνωση υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής WM ή χωρίς να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, καθώς κρίθηκαν ακατάλληλοι για τυπικά σχήματα ανοσοχημειοθεραπείας από τον θεράποντα ιατρό τους. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τουλάχιστον ένα κριτήριο για θεραπεία σύμφωνα με τα κριτήρια της συναινετικής επιτροπής εμπειρογνομόνων του Έβδομου Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (IWM) και να έχουν

μετρήσιμη νόσο, βάσει επιπέδων IgM >0,5 g/dl στον ορό. Ασθενείς με μετάλλαξη MYD88 (MYD88^{MUT}) εκχωρήθηκαν στην Κοόρτη 1 (N = 201) και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε ζανουμπρουτινίμη 160 mg δύο φορές ημερησίως (Σκέλος Α) είτε ιμπρουτινίμη 420 mg μία φορά ημερησίως (Σκέλος Β) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν άγριου τύπου MYD88 (MYD88^{WT}) μέσω προσδιορισμού αλληλουχίας γονιδίων (εκτιμάται ότι υπάρχει στο 10% περίπου των εγγεγραμμένων ασθενών), εγγράφηκαν στην Κοόρτη 2 (N = 28) και έλαβαν ζανουμπρουτινίμη 160 mg δύο φορές ημερησίως σε ένα τρίτο, μη τυχαιοποιημένο σκέλος της μελέτης (Σκέλος Γ).

Στην Κοόρτη 1 (MYD88^{MUT}), η διάμεση ηλικία ήταν 70 έτη (εύρος 38 έως 90 έτη), με το 71% και το 60% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπρουτινίμη και ζανουμπρουτινίμη αντίστοιχα να είναι >65 ετών. Το 33% των ασθενών στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και το 22% στο σκέλος της ιμπρουτινίμης ήταν >75 ετών, το 67% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 44% των ασθενών στο σκέλος της ιμπρουτινίμης και το 46% των ασθενών στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης είχαν υψηλή βαθμολογία στο Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (IPSS). Εκατόν εξήντα τέσσερις ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα ή ανθιστάμενη νόσο. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 1 (εύρος: 1 έως 8).

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) ή πολύ καλής μερικής ανταπόκρισης (VGPR), όπως αξιολογήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (IRC) με προσαρμογή των κριτηρίων ανταπόκρισης που επικαιροποιήθηκαν στο Έκτο IWWM. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την Κοόρτη 1 περιλαμβάνουν ποσοστό σημαντικής ανταπόκρισης (MRR), διάρκεια ανταπόκρισης, ποσοστό CR ή VGPR που καθορίζεται από τον ερευνητή και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Για τη δοκιμασία για την ανωτερότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου του ποσοστού VGPR ή του ποσοστού CR χρειαζόταν δοκιμασία στην ομάδα ανάλυσης της υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου στην ομάδα ανάλυσης ITT. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 19,4 μήνες. Στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη νόσο, το 19,8% και το 28,9% πέτυχαν VGPR ή CR στα σκέλη της ιμπρουτινίμης και της ζανουμπρουτινίμης αντίστοιχα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας δεν ήταν σημαντικό στην ομάδα ανάλυσης υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου (αμφίπλευρο p = 0,1160). Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι ανταποκρίσεις ανά ΑΕΕ για την ομάδα ανάλυσης υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου και την ομάδα ανάλυσης ITT. Οι ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν με τη ζανουμπρουτινίμη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών της MYD88^{WT} (Κοόρτη 2) οι οποίοι είχαν ποσοστό VGPR ή CR 26,9% και MRR 50%.

Πίνακας 5: Πρωταρχική ανάλυση της ανταπόκρισης σε ασθένειες ανά Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (μελέτη ASPEN)

Κατηγορία ανταπόκρισης	Υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη		ITT	
	Ιμπρουτινίμη N = 81	Ζανουμπρουτινίμη N = 83	Ιμπρουτινίμη N = 99	Ζανουμπρουτινίμη N = 102
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, μήνες (εύρος)	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)
Ποσοστό VGPR ή CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)

Κατηγορία ανταπόκρισης	Υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη		ITT	
	Ιμπρουτινίμπη N = 81	Ζανουμπρουτινίμπη N = 83	Ιμπρουτινίμπη N = 99	Ζανουμπρουτινίμπη N = 102
ΔΕ 95% ^α	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Διαφορά κινδύνου (%) ^β	10,7		10,2	
ΔΕ 95% ^α	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
τιμή p ^γ	0,1160			
MRR (PR ή καλύτερο), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
ΔΕ 95% ^α	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Διαφορά κινδύνου (%) ^β	-3.5		-0.5	
95% CI	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Διάρκεια μείζονος ανταπόκρισης				
Ποσοστό χωρίς συμβάντα σε, % (ΔΕ 95%) ^δ 18 μήνες	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Τα ποσοστά είναι βάσει N.

^α Αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης κατά Clopper-Pearson 95%.

^β Διαφορά συνήθους κινδύνου κατά Mantel-Haenszel με διάστημα εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας μια κανονική προσέγγιση και το τυπικό σφάλμα Sato στρωματοποιήθηκε βάσει παραγόντων στρωματοποίησης ανά IRT (συνδυάζονται στρώματα CXCR4 WT και UNK) και ηλικιακή ομάδα (≤ 65 και >65). Η ιμπρουτινίμπη είναι η ομάδα αναφοράς.

^γ Με βάση τη δοκιμή CMH στρωματοποιημένη βάσει παραγόντων στρωματοποίησης ανά IRT (συνδυάζονται στρώματα CXCR4 WT και UNK) και ηλικιακή ομάδα (≤ 65 και >65)

^δ Τα ποσοστά χωρίς συμβάν υπολογίζονται με τη μέθοδο Kaplan-Meier με ΔΕ 95% που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον τύπο του Greenwood.

Βάσει μιας επικαιροποιημένης αποκοπής δεδομένων, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και χωρίς συμβάντα, κατά την αξιολόγηση του ερευνητή, ήταν 77,6% έναντι 84,9% στους 30 μήνες (ιμπρουτινίμπη έναντι ζανουμπρουτινίμπης), με εκτιμώμενη συνολική αναλογία επικινδυνότητας 0,734 (ΔΕ 95%: 0,380, 1,415).

Ασθενείς με οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL)

Η αποτελεσματικότητα της ζανουμπρουτινίμπης αξιολογήθηκε σε μία Φάσης 2, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους 68 ασθενών με MZL, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη βασισμένη σε αντι-CD20 θεραπεία (μελέτη MAGNOLIA, BGB-3111-214). Είκοσι έξι (38,2%) ασθενείς είχαν εξωλεμφαδενικό MZL, 26 (38,2%) είχαν λεμφαδενικό MZL, 12 (17,6%) είχαν σπληνικό MZL και σε 4 (6%) ασθενείς, ο υποτύπος ήταν άγνωστος. Η ζανουμπρουτινίμπη χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg δύο φορές ημερησίως μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 70 έτη (εύρος: 37 έως 95) και το 53% ήταν άνδρες. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 61,5 μήνες (εύρος: 2,0 έως 353,6). Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 6) με το 27,9% των ασθενών να έχουν 3 ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, το 98,5% (n=67) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση τη ριτουξιμάμπη και το 85,3% (n=58) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, το

5,9% των ασθενών (n=4) είχαν προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Εξήντα τρεις (92,6%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1. Είκοσι δύο (32,4%) ασθενείς είχαν ανθεκτική νόσο κατά την ένταξη στη μελέτη. Η ανταπόκριση του όγκου ακολουθούσε την Ταξινόμηση Lugano 2014 και το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης όπως αξιολογήθηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με MZL από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (μελέτη MAGNOLIA)

	Μελέτη BGB-3111-214 (N=66)^a
ORR (95% CI)	68% (55,6, 79,1)
CR	26%
PR	42%
Διάμεση DoR σε μήνες (95% CI)	NE (25,0, NE)
Ποσοστό DOR χωρίς συμβάντα ^β σε 24 μήνες, % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Διάμεση παρακολούθηση της μελέτης σε μήνες (ελάχ., μέγ.)	28,04 (1,64, 32,89)

^a*Δύο ασθενείς στη μελέτη BGB-3111-214 δεν ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα λόγω κεντρικής επιβεβαίωσης της εκτροπής του MZL σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα.

^β Τα ποσοστά χωρίς συμβάντα εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier με 95% CI που εκτιμήθηκαν με τη χρήση του τύπου Greenwood.

ORR: συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, DoR: διάρκεια ανταπόκρισης, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: μη εκτιμήσιμο

Στη μελέτη BGB-3111-214, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 2,79 μήνες (εύρος: 1,7 έως 11,1 μήνες). Μετά τον χρόνο διάμεσης παρακολούθησης της μελέτης των 28,04 μηνών (εύρος: 1,64 έως 32,89 μήνες), η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογείται από την IRC, δεν έχει επιτευχθεί (95% CI 25,0 μήνες έως NE) και συνολικό ποσοστό 72,9% (95% CI 54,4 έως 84,9) των ανταποκρινόμενων εκτιμήθηκε ότι δεν έχουν συμβάντα στους 24 μήνες μετά την αρχική ανταπόκριση.

Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν ήταν παρεμφερή και στους τρεις διαφορετικούς υποτύπους του MZL (εξωλεμφαδενικό, λεμφαδενικό και σπληνικό).

Ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

Η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA σε ασθενείς με ΧΛΛ αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

Μελέτη SEQUOIA (BGB-3111-304): Μια διεθνής, Φάσης 3, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με τη βενδαμουςτίνη συν ριτουξιμάμπη (BR) σε ασθενείς με ΧΛΛ που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία.

Η μελέτη SEQUOIA (BGB-3111-304) είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης 3 δοκιμή της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη και βενδαμουςτίνη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε 479 ασθενείς με ΧΛΛ χωρίς έλλειψη της 17p [del(17p)] που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία (σκέλη Α και Β, Κόρτη 1). Το σκέλος Γ (Κόρτη 2) είναι μια πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη σε 110 ασθενείς με ΧΛΛ που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με επιβεβαιωμένη del(17p) από κεντρικό εργαστήριο.

Και στις δύο κοόρτες εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, καθώς και ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών που ήταν ακατάλληλοι για χημειοανοσοθεραπεία με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους Α (ζανουμπρουτινίμη) και του σκέλους Β (BR) της Κόρτης 1. Και στα δύο σκέλη, η

διάμεση ηλικία ήταν τα 70 έτη, με ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών (26,1%) στο σκέλος A σε σύγκριση με το σκέλος B (22,3%) και με ελαφρά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας 65-75 ετών (55,2%) στο σκέλος A σε σύγκριση με το σκέλος B (58,4%). Στην Κοόρτη 1, το 92,7% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1 (93,7% στο σκέλος A και 91,6% στο σκέλος B). Στην Κοόρτη 2 (σκέλος Γ της ζανουμπρουτινίμης), το 87,3% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν επίσης γενικά παρεμφερή μεταξύ του σκέλους A (ζανουμπρουτινίμη) της Κοόρτης 1 και του σκέλους Γ (ζανουμπρουτινίμη) της Κοόρτης 2.

Στην Κοόρτη 1, η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών), στάδιο κατά Binet (Γ έναντι A ή B), μεταλλαξιγόνο κατάσταση (μεταλλαγμένη έναντι μη μεταλλαγμένης) στη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IGHV) και γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Ευρώπης έναντι Ασίας-Ειρηνικού). Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 479 ασθενείς (ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία [ITT]), 241 στη συνεχιζόμενη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη και 238 σε 6 κύκλους θεραπείας με βενδαμυστίνη και ριτουξιμάμη (BR).

Στην Κοόρτη 1, οι ασθενείς στο σκέλος A της ζανουμπρουτινίμης έλαβαν 160 mg δις ημερησίως μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Στο σκέλος B, οι ασθενείς έλαβαν βενδαμυστίνη σε δόση 90 mg/m²/ημέρα τις πρώτες 2 ημέρες κάθε κύκλου για 6 κύκλους και ριτουξιμάμη σε δόση 375 mg/m² για τον Κύκλο 1 και σε δόση 500 mg/m² για τους Κύκλους 2 έως 6. Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείτο από περίπου 28 ημέρες. Στην Κοόρτη 2 (σκέλος Γ), οι ασθενείς έλαβαν ζανουμπρουτινίμη 160 mg δις ημερησίως μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για την Κοόρτη 1, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) που αξιολογείται από την ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής αξιολόγησης (IRC). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης με βάση την αξιολόγηση της IRC.

Στην Κοόρτη 1, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για PFS ήταν 25,0 μήνες (εύρος: 0,0 έως 41,4). Το ποσοστό της PFS στους 24 μήνες ήταν 85,5% (95% ΔΕ: 80,1, 89,6) για τη ζανουμπρουτινίμη και 69,5% (95% ΔΕ: 62,4, 75,5) για BR. Στην Κοόρτη 2, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για PFS ήταν 27,9 μήνες (εύρος: 1,0 έως 38,8) και το ποσοστό της PFS στους 24 μήνες 88,9% (95% ΔΕ: 81,3, 93,6). Το ORR που αξιολογήθηκε από την IRC στην Κοόρτη 2 ήταν 90,0% (95% ΔΕ: 82,8, 94,9). Ο διάμεσος χρόνος έως τη μερική ή μεγαλύτερη ανταπόκριση, όπως αξιολογήθηκε από την IRC, ήταν 2,89 μήνες (εύρος: 1,8, 14,2) και 2,86 μήνες (εύρος: 1,9, 13,9) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης της Κοόρτης 1 και της Κοόρτης 2, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της PFS και για τα δύο σκέλη της Κοόρτης 1 παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη SEQUOIA

	Κοόρτη 1* Ασθενείς χωρίς Del(17p)	
Καταληκτικό σημείο	Ζανουμπρουτινίμη (N=241)	Βενδαμυστίνη + Ριτουξιμάμη (N=238)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου [†]		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Εξέλιξη νόσου, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Θάνατος, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Διάμεση τιμή (95% ΔΕ), μήνες ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,42 (0,28, 0,63)	

	Κοόρτη 1* Ασθενείς χωρίς Del(17p)	
Καταληκτικό σημείο	Ζανουμπρουτινίμπη (N=241)	Βενδαμουστίνη + Ριτουξιμάμπη (N=238)
Τιμή P ^γ	<0,0001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης [†] % (95% ΔΕ)	94,6% (91,0, 97,1)	85,3% (80,1, 89,5)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR+CrI+nPR+PR+PR-L, CR: πλήρης ανταπόκριση, CrI: πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση της αιμοποίησης, nPR: λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, PR-L: μερική ανταπόκριση με λεμφοκύττωμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: μη εκτιμητέο, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την PFS ήταν 25,0 μήνες (95% ΔΕ: 24,6, 25,2).

* Ομάδα ανάλυσης ITT

[†] Αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής αξιολόγησης.

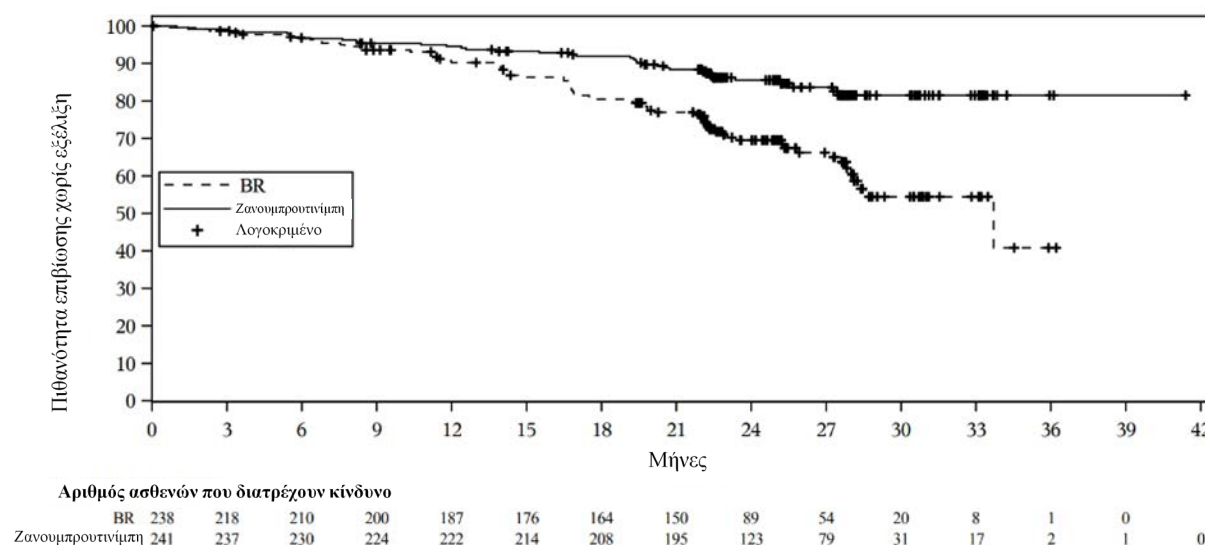
α Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier.

β Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox με βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη ως ομάδα αναφοράς.

γ Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

Σε επικαιροποιημένη ad hoc ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 33,5 μήνες για PFS, η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS παρέμεινε σύμφωνη με την κύρια ανάλυση με HR 0,33 (95% ΔΕ: 0,22 έως 0,48, περιγραφική τιμή P<0,0001) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης σε σχέση με το σκέλος BR. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση PFS στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και είχε διάρκεια 39,2 μήνες για το σκέλος BR. Στους 36 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, το 83,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ζανουμπρουτινίμπη και το 55,1% που έλαβαν BR εκτιμάται ότι ήταν χωρίς εξέλιξη της νόσου και εν ζωή. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 35,8 μήνες, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS για κανένα σκέλος, ενώ το εκτιμώμενο ποσοστό της OS στους 36 μήνες ήταν 90,9% (95% ΔΕ: 86,3 έως 94,0) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 89,5% (95% ΔΕ: 84,2 έως 93,1) στο σκέλος BR, αντίστοιχα.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της αξιολογηθείσας από την IRC PFS στη μελέτη SEQUOIA Κοόρτη 1 (πληθυσμός ITT)



Μελέτη ALPINE (BGB-3111-305): Μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη της ζανουμπρουτινίμπης σε σύγκριση με την ιβρουτινίμπη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική (R/R) ΧΛΛ

Η μελέτη ALPINE (BGB-3111-305) είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης,

Φάσης 3, ελεγχόμενη με δραστική ουσία δοκιμή. Σε αυτήν εντάχθηκαν 652 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ μετά από τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ζανουμπρουτινίμη 160 mg από στόματος δις ημερησίως ή σε ιβρουτινίμη 420 mg από στόματος άπαξ ημερησίως και η χορήγηση συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικία (< 65 ετών έναντι $\geq$ 65 ετών), γεωγραφική περιοχή (Κίνα έναντι μη Κίνας), ανθεκτική κατάσταση (ναι ή όχι) και κατάσταση μετάλλαξης del(17p)/TP53 (παρούσα ή απύουσα).

Τα δημογραφικά στοιχεία έναρξης και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης ITT και στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Στη ομάδα ανάλυσης ITT, η διάμεση ηλικία ήταν 67,0 έτη στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 68,0 έτη στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Η πλειονότητα των ασθενών και στα δύο σκέλη είχαν ECOG PS 0 ή 1 (97,9% στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης, 96,0% στο σκέλος της ιβρουτινίμης). Παρεμφερή δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά στην έναρξη παρατηρήθηκαν στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας είναι 1,0 στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης (εύρος: 1 έως 6) και 1,0 στο σκέλος της ιβρουτινίμης (εύρος: 1 έως 8) τόσο στην ομάδα ανάλυσης ITT όσο και στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με αναστολέα BTK αποκλείστηκαν από τη μελέτη 305 ενώ διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για τη ζανουμπρουτινίμη μετά από προγενέστερη θεραπεία με αναστολέα BCL 2.

Από τους 652 ασθενείς συνολικά, 327 κατανεμήθηκαν στη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, 325 στη μονοθεραπεία με ιβρουτινίμη. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 415 τυχαιοποιημένων ασθενών του πληθυσμού ITT. Από αυτούς, 207 τυχαιοποιήθηκαν στη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, 208 στη μονοθεραπεία με ιβρουτινίμη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR, οριζόμενο ως μερική ή καλύτερη ανταπόκριση).

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του ORR στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η ζανουμπρουτινίμη επέδειξε μη κατωτερότητα (μονόπλευρο $p < 0,0001$) και ανωτερότητα (αμφίπλευρο $p = 0,0006$) ως προς την ιβρουτινίμη στο οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η ανταπόκριση, όπως καθορίστηκε από την IRC, επέδειξε επίσης μη κατωτερότητα της ζανουμπρουτινίμης ως προς την ιβρουτινίμη (μονόπλευρο $p < 0,0001$). Στην τελική ανάλυση του ORR, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή συνεχίζει να είναι υψηλότερο (79,5% έναντι 71,1%) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της ιβρουτινίμης (περιγραφικό $p = 0,0133$). Το ORR που καθορίστηκε από την IRC ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της ιβρουτινίμης, επιδεικνύοντας ανωτερότητα (80,4% έναντι 72,9%, αντίστοιχα, αμφίπλευρο $p = 0,0264$).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ALPINE (προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 415 τυχαιοποιημένων ασθενών) κατόπιν αξιολόγησης από τον ερευνητή (οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και από την IRC

	Αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	Αξιολογήθηκε από την IRC
--	--	--------------------------

Καταληκτικό σημείο	Ζανουμπρουτινίμπη (N=207)	Ιβρουτινίμπη (N=208)	Ζανουμπρουτινίμπη (N=207)	Ιβρουτινίμπη (N=208)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης [§] n (%) (95% ΔΕ)	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)
Ποσοστό ανταπόκρισης ^α (95% ΔΕ)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Μη κατωτερότητα ^β	Μονόπλευρη τιμή p <0,0001		Μονόπλευρη τιμή p <0,0001	
Ανωτερότητα ^γ	Αμφίπλευρη τιμή p 0,0006		Αμφίπλευρη τιμή p 0,0121	
Διάρκεια ανταπόκρισης ^δ : ποσοστό χωρίς συμβάντα σε διάστημα 12 μηνών % (95% ΔΕ)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR + CRi + nPR + PR, CR: πλήρης ανταπόκριση, CRi: πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση της αιμοποίησης, nPR: λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή, δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης στην ενδιάμεση ανάλυση, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της μελέτης ήταν 15,31 μήνες (εύρος: 0,1, 23,1) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 15,43 μήνες (εύρος: 0,1, 26,0) στο σκέλος της ιβρουτινίμπης.

[§] Ο έλεγχος υπόθεσης για τη μη κατωτερότητα του ORR στην ενδιάμεση ανάλυση βασίζεται στους 415 πρώτους τυχαιοποιημένους ασθενείς μόνο με μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0.005.

^α Ποσοστό ανταπόκρισης: ο εκτιμώμενος λόγος του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης προς το αντίστοιχο στο σκέλος της ιβρουτινίμπης.

^β Στρωματοποιημένη δοκιμασία κατά του ποσοστού μηδενικής ανταπόκρισης 0,8558.

^γ Στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel.

^δ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή στην ενδιάμεση ανάλυση του ORR στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, ήταν 5,59 μήνες (εύρος: 2,7, 14,1) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 5,65 μήνες (εύρος: 2,8, 16,7) στο σκέλος της ιβρουτινίμπης. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν από την IRC ήταν συμβατά (5,55 μήνες έναντι 5,63 μηνών στα σκέλη ζανουμπρουτινίμπης και ιβρουτινίμπης, αντίστοιχα). Στην τελική ανάλυση του ORR και στους 652 τυχαιοποιημένους ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση παρέμεινε αμετάβλητος (5,59 μήνες έναντι 5,65 μηνών, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 5,52 μήνες έναντι 5,62 μηνών, όπως αξιολογήθηκε από την IRC στα σκέλη ζανουμπρουτινίμπης και ιβρουτινίμπης, αντίστοιχα).

Στους ασθενείς με μετάλλαξη del(17p) στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν 83,3% (95% ΔΕ 62,5, 95,3, 20 από τους 24 ασθενείς) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 53,8% (95% ΔΕ 33,4, 73,4, 14 από τους 26 ασθενείς) στο σκέλος της ιβρουτινίμπης. Με βάση την αξιολόγηση της IRC, το ORR ήταν 79,2% (95% ΔΕ 57,8, 92,9, 19 από τους 24 ασθενείς) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 61,5% (95% ΔΕ 40,6, 79,8, 16 από τους 26 ασθενείς) στο σκέλος της ιβρουτινίμπης. Στην τελική ανάλυση του ORR και στους 652 τυχαιοποιημένους ασθενείς, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν 86,7% [95% ΔΕ 73,2, 94,9, 39 από τους 45 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 56,0% [95% ΔΕ 41,3, 70,0, 28 από τους 50 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ιβρουτινίμπης. Με βάση την αξιολόγηση της IRC, το ORR ήταν 86,7% [95% ΔΕ 73,2, 94,9, 39 από τους 45 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 64,0% [95% ΔΕ 49,2, 77,1, 32 από τους 50 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ιβρουτινίμπης.

Συνολικά εντάχθηκαν 652 ασθενείς στο προκαθορισμένο χρονικό σημείο της τελικής ανάλυσης της PFS (ημερομηνία αποκοπής: 8 Αυγούστου 2022). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της PFS ήταν 28,1 μήνες όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 30,7 μήνες όπως αξιολογήθηκε από την IRC. Η

ζανουμπρουτινίμπη επέδειξε ανωτερότητα στην PFS έναντι της ιμπρουτινίμης όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και την IRC. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την PFS παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και ένα διάγραμμα Kaplan Meyer όπως αξιολογήθηκε από την IRC παρέχεται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ALPINE (προκαθορισμένη τελική ανάλυση της PFS στο σύνολο των 652 τυχαιοποιημένων ασθενών) σύμφωνα με την αξιολόγηση του Ερευνητή και της IRC (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)

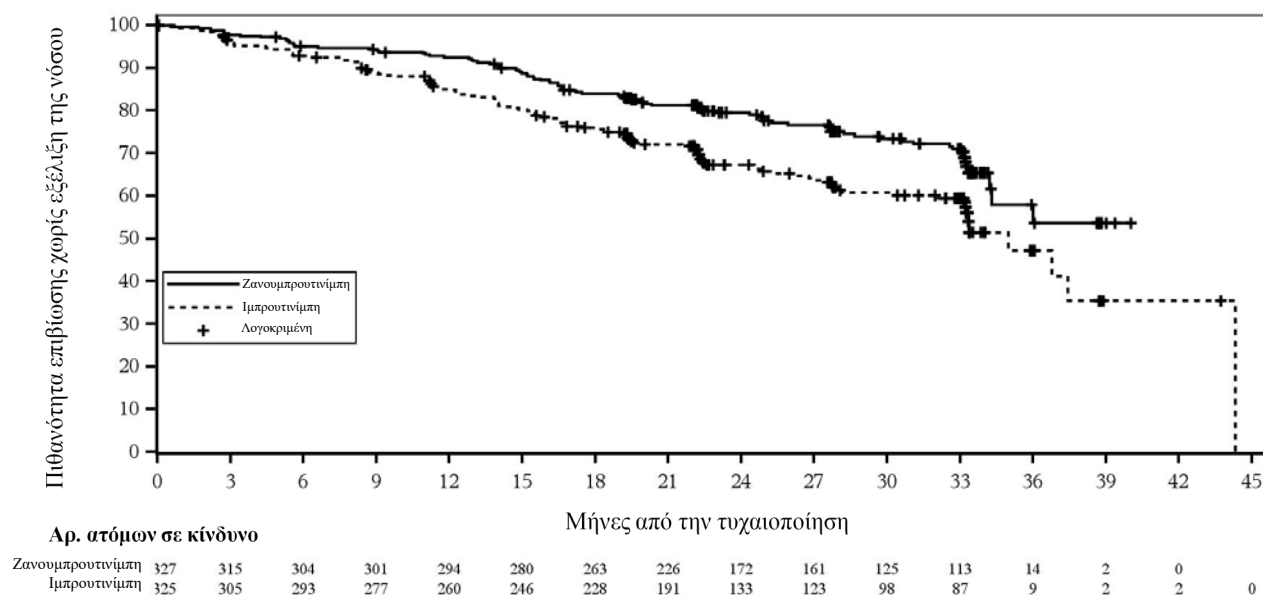
Καταληκτικό σημείο	Αξιολόγηση ερευνητή		Ανεξάρτητη αξιολόγηση*	
	Ζανουμπρουτινίμπη (N=327)	Ιμπρουτινίμπη (N=325)	Ζανουμπρουτινίμπη (N=327)	Ιμπρουτινίμπη (N=325)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
Συμβάντα, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Λόγος κινδύνου ^α (95% CI)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
Αμφίπλευρη τιμή p ^β	0,0024		0,0024	

* Από ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής αξιολόγησης.

^α Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox με ιμπρουτινίμπη ως ομάδα αναφοράς.

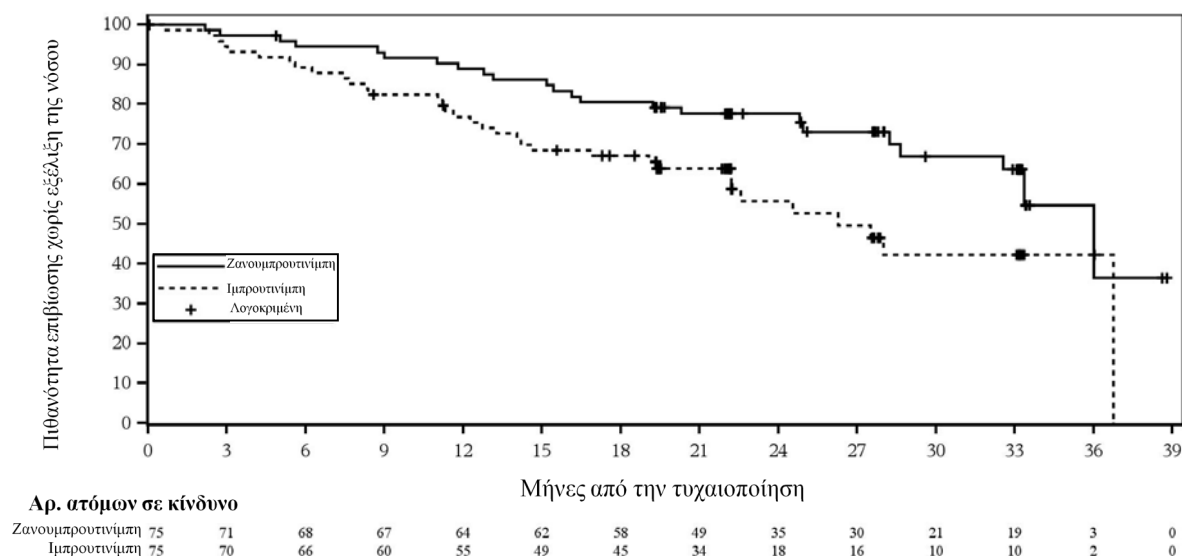
^β Με βάση μια στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT) (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)



Στους ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)/TP53, ο λόγος κινδύνου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 0,53 (95% CI 0,31, 0,88). Βάσει του ανεξάρτητου ελέγχου, ο λόγος κινδύνου ήταν 0,52 (95% CI 0,30, 0,88) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου για τους ασθενείς με Del 17P ή TP53 (ITT) (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)



Με εκτιμώμενη διάμεση παρακολούθηση 32,8 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη σε οποιοδήποτε σκέλος με το 17% των ασθενών να παρουσιάζει συμβάν.

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)

Η αποτελεσματικότητα της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη έναντι της ομπινουτουζουμάμης αξιολογήθηκε στη μελέτη ROSEWOOD (BGB-3111-212), μια φάσης 2 τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη. Συνολικά, εντάχθηκαν 217 ασθενείς με υποτροπιάζον (ορίζεται από την εξέλιξη της νόσου μετά την ολοκλήρωση της πιο πρόσφατης θεραπείας) ή ανθεκτικό (ορίζεται ως μη επίτευξη CR ή PR στην πιο πρόσφατη θεραπεία) οζώδες λέμφωμα (ΟΛ) Βαθμών 1-3α, οι οποίοι είχαν λάβει κατά το παρελθόν τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων ενός αντισώματος αντι-CD20 και κατάλληλης θεραπείας συνδυασμού με αλκυλιωτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε ζανουμπρουτινίμη 160 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα, σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη 1000 mg ενδοφλεβίως (Σκέλος Α) είτε ομπινουτουζουμάμπη ως μονοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ομπινουτουζουμάμπη χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 8 και 15 του πρώτου κύκλου και, στη συνέχεια, την Ημέρα 1 των κύκλων 2 έως 6. Κάθε κύκλος είχε διάρκεια 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν προαιρετική θεραπεία συντήρησης με ομπινουτουζουμάμπη, μία έγχυση ανά δύο κύκλους, με μέγιστο αριθμό τις 20 δόσεις.

Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ομπινουτουζουμάμης επιτράπηκε να μεταβούν στο άλλο σκέλος και να λάβουν τον συνδυασμό ζανουμπρουτινίμης συν ομπινουτουζουμάμης σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή απουσίας ανταπόκρισης (ορίζεται με βάση τη σταθερή νόσο ως βέλτιστη ανταπόκριση) μετά από 12 κύκλους. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι >3), ανθεκτική κατάσταση στη ριτουξιμάμπη (ναι ή όχι) και γεωγραφική περιοχή (Κίνα έναντι άλλων χωρών/γεωγραφικών περιοχών).

Τα δημογραφικά στοιχεία έναρξης και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους συνδυασμού ζανουμπρουτινίμης και του σκέλους μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη στους 217 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 31 έως 88), το 49,8% ήταν άνδρες και το 64,1% ήταν λευκοί. Οι περισσότεροι (97,2%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1.

Κατά τη διαλογή, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Ann Arbor (179 ασθενείς [82,5%]). Ογδόντα οκτώ ασθενείς (40,6%) είχαν ογκώδη νόσο (ορίζεται ως ≥ 1 βλάβη-στόχος κατά την έναρξη με διάμετρο ≥ 5 cm). Εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς (56,7%) πληρούσαν τα κριτήρια GELF.

Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών ήταν 3 γραμμές (εύρος: 2 έως 11 γραμμές). Και οι 217 ασθενείς έλαβαν ≥ 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιείχε θεραπεία με ριτουξιμάμπη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), ενώ οι 59 από τους 217 ασθενείς (27,2%) έλαβαν >3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Από τους 217 ασθενείς, οι 114 (52,5%) είχαν ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμπη (ορίζεται ως μη ανταπόκριση ή εξέλιξη κατά τη χορήγηση τυχόν προηγούμενου σχήματος που περιείχε ριτουξιμάμπη [μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία] ή εξέλιξη εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση ριτουξιμάμπης, σε πλαίσιο θεραπείας επαγωγής ή θεραπείας συντήρησης). Δώδεκα (5,5%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη.

Από τους συνολικά 217 ασθενείς, 145 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος συνδυασμού με ζανουμπρουτινίμη και 72 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στη ζανουμπρουτινίμη ήταν 12,4 μήνες κατά την ημερομηνία αποκοπής της συλλογής δεδομένων στις 31 Δεκεμβρίου 2024.

Από τους 72 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη, οι 36 μετέβησαν στη θεραπεία συνδυασμού.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση) όπως καθορίζεται βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου με χρήση της Ταξινόμησης Lugano για το λέμφωμα μη Hodgkin (NHL). Στα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και στην Εικόνα 4

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT) (μελέτη ROSEWOOD)

	Ζανουμπρουτινίμη + Ομπινουτουζουμάμπη (N=145) n (%)	Ομπινουτουζουμάμπη (N=72) n (%)	Ζανουμπρουτινίμη + Ομπινουτουζουμάμπη (N=145) n (%)	Ομπινουτουζουμάμπη (N=72) n (%)
Ημερομηνία αποκοπής συλλογής δεδομένων	31ΔΕΚ2024		25ΙΟΥΝ2022	
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	36,83	31,52	20,21	20,40
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, n (%) (95% ΔΕ ^α)	102 (70,3) (62,2, 77,6)	32 (44,4) (32,7, 56,6)	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
Τιμή p ^β	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)				

Διάμεση τιμή (95% ΔΕ) ^γ	32,9 (19,6, 43,1)	14,0 (9,2, 26,5)	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (μήνες)				
Διάμεση τιμή (95% ΔΕ) ^γ	22,1 (16,1, 34,0)	10,3 (6,5, 13,8)	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR + PR, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

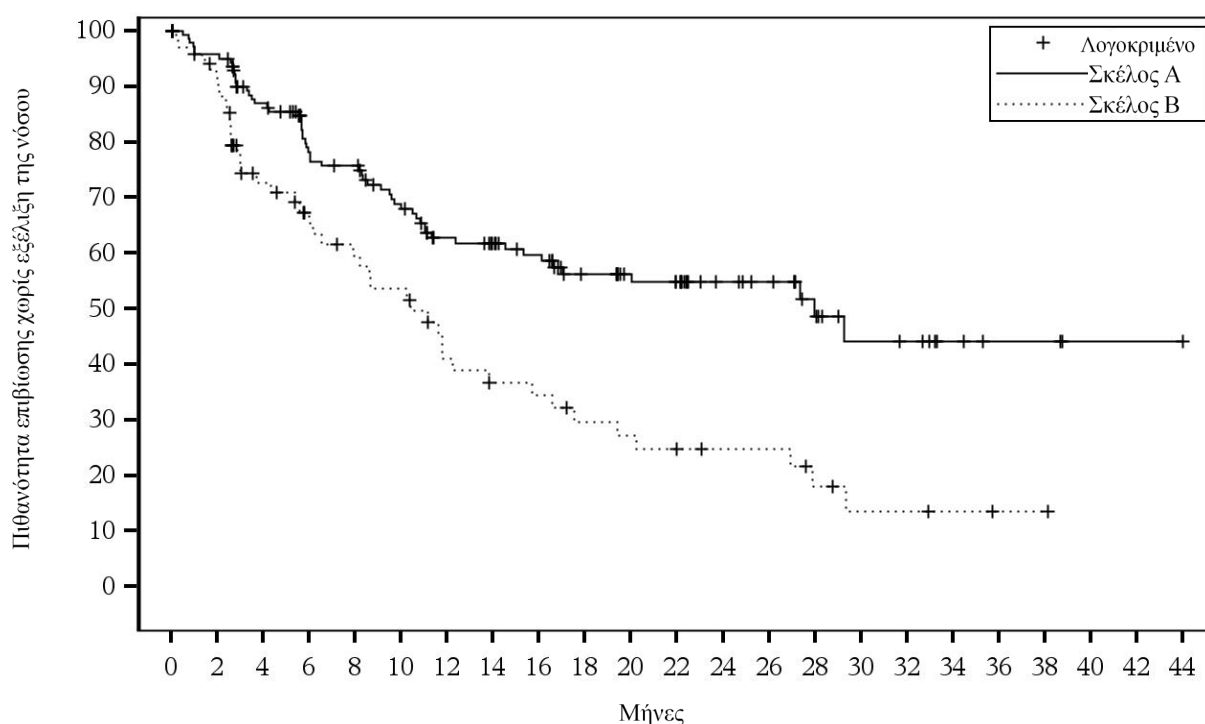
^α Η εκτίμηση γίνεται με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^β Στρωματοποιημένη μέθοδος Cochran-Mantel-Haenszel ανά ανθεκτική κατάσταση στη ριτουξιμάμπη, αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας και γεωγραφική περιοχή ανά IRT.

^γ Η εκτίμηση των διάμεσων τιμών έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, η εκτίμηση των 95% ΔΕ έγινε με τη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.

^δ Η εκτίμηση των ποσοστών DOR έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, η εκτίμηση των 95% ΔΕ έγινε με τη χρήση του τύπου του Greenwood. Το DOR δεν υποβλήθηκε σε έλεγχο σφάλματος τύπου Ι και τα ΔΕ είναι ονομαστικά εκ φύσεως.

Εικόνα 4: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο:

Σκέλος Α 145 135 116 96 92 79 67 62 56 45 38 35 25 22 15 10 9 5 3 3 1 1 0

Σκέλος Β 72 63 42 34 30 27 19 16 15 12 11 9 8 8 5 3 3 2 1 1 0

Σκέλος Α, Ζανουμπρουτινίμη + Ομπινουτουζουμάμπη Σκέλος Β, Ομπινουτουζουμάμπη

Συνολική επιβίωση

Έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, 51 ασθενείς (35,2%) στο σκέλος συνδυασμού και 33 ασθενείς (45,8%) στο σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη απεβίωσαν. Στους 18 μήνες, τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν 84,1% (95% ΔΕ: 76,6, 89,3) στο σκέλος συνδυασμού και 71,5% (95% ΔΕ: 59,0, 80,8) στο σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη. Η ανάλυση OS μπορεί να επηρεαστεί λόγω 36 ασθενών (50,0%) που μετέβησαν από το σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη στο σκέλος συνδυασμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των

αποτελεσμάτων των μελετών με το BRUKINSA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του λεμφοπλασματοκυτταρικού λεμφώματος και για τη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα B κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μέγιστη συγκέντρωση ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα με την πάροδο του χρόνου (AUC) αυξάνονται αναλογικά σε εύρος δόσης από 40 mg έως 320 mg (0,13 έως 1 φορά τη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση). Παρατηρήθηκε περιορισμένη συστηματική συσσώρευση ζανουμπρουτινίμης έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μία εβδομάδα.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) της ημερήσιας AUC της ζανουμπρουτινίμης σε σταθερή κατάσταση είναι 2.099 (42%) ng h/mL μετά από 160 mg δύο φορές ημερησίως και 1.917 (59%) ng h/mL μετά από 320 mg μία φορά ημερησίως. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) της C_{max} της ζανουμπρουτινίμης σε σταθερή κατάσταση είναι 299 (56%) ng/mL μετά από 160 mg δύο φορές ημερησίως και 533 (55%) ng/mL μετά από 320 mg μία φορά ημερησίως.

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος t_{max} της ζανουμπρουτινίμης είναι 2 ώρες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην AUC ή τη C_{max} της ζανουμπρουτινίμης μετά τη χορήγηση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (περίπου 1.000 θερμίδες με το 50% της συνολικής περιεκτικότητας σε θερμίδες να προέρχεται από λίπος) σε υγιή άτομα.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) του φαινομένου όγκου κατανομής της ζανουμπρουτινίμης σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z/F) ήταν 522 L (71%). Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της ζανουμπρουτινίμης είναι περίπου 94% και η αναλογία αίματος προς πλάσμα ήταν 0,7-0,8.

Μεταβολισμός

Η ζανουμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450(CYP)3A.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της ζανουμπρουτινίμης είναι περίπου 2 έως 4 ώρες μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση ζανουμπρουτινίμης 160 mg ή 320 mg. Η γεωμετρική μέση (%CV) φαινόμενη από του στόματος κάθαρση (CL/F) της ζανουμπρουτινίμης κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 128 (61%) L/h. Έπειτα από μία εφάπαξ ραδιοσημασμένη δόση ζανουμπρουτινίμης των 320 mg σε υγιή άτομα, περίπου το 87% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (38% αμετάβλητα) και 8% στα ούρα (λιγότερο από 1% αμετάβλητο).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία (19 έως 90 ετών, μέση ηλικία $65 \pm 12,5$) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού (N=1291).

Φύλο

Το φύλο (872 άνδρες και 419 γυναίκες) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού.

Φυλή

Η φυλή (964 λευκή, 237 ασιατική, 30 μαύρη και 25 ταξινομούμενη ως άλλη) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος (36 έως 149 kg, μέσο βάρος 76,5±16,9 kg) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού (N=1291).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ζανουμπρουτινίμη υφίσταται ελάχιστη νεφρική αποβολή. Βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 mL/min όπως εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault] δεν επηρέασε την έκθεση της ζανουμπρουτινίμης. Η ανάλυση βασίστηκε σε 362 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 523 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 303 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, 11 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ένας με ESRD. Οι επιδράσεις της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCl < 30 mL/min) και της αιμοκάθαρσης στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική AUC της ζανουμπρουτινίμης αυξήθηκε κατά 11% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child-Pugh), κατά 21% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) και κατά 60% σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μη δεσμευμένη AUC της ζανουμπρουτινίμης αυξήθηκε κατά 23% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child-Pugh), κατά 43% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) και κατά 194% σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Παρατηρήθηκε σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της βαθμολογίας κατά Child-Pugh, της αλβουμίνης ορού στην έναρξη, της χολερυθρίνης ορού στην έναρξη και του χρόνου προθρομβίνης στην έναρξη με τη μη δεσμευμένη AUC της ζανουμπρουτινίμης.

In vitro μελέτες

Ενζύμα CYP

Η ζανουμπρουτινίμη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP2B6 και του CYP2C8. Η ζανουμπρουτινίμη δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2.

Συγχορήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

Η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να είναι υπόστρωμα του P-gr. Η ζανουμπρουτινίμη δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ή OATP1B3.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η δυνητική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της ζανουμπρουτινίμης και της ριτουξιμάμπης είναι χαμηλή και η ζανουμπρουτινίμη δεν μπορεί να παρέμβει στο επαγόμενο από αντισώματα αντι-CD20 φαινόμενο ADCC.

In vitro, *ex vivo* μελέτες και μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ζανουμπρουτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ελάχιστη επίδραση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών και τον σχηματισμό θρόμβων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Τα γενικά τοξικολογικά προφίλ της ζανουμπρουτινίμης χαρακτηρίστηκαν με χορήγηση από το στόμα σε αρουραίους Sprague-Dawley για θεραπεία έως 6 μήνες και σε σκυλιά beagle για θεραπεία έως 9 μήνες.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους με θεραπεία διάρκειας έως 6 μήνες, θνησιμότητα που σχετίζεται με το αντικείμενο της δοκιμασίας παρατηρήθηκε σε δόση των 1000 mg/kg/ημέρα (81x κλινική AUC) με ιστοπαθολογικά ευρήματα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Άλλα ευρήματα παρατηρήθηκαν κυρίως στο πάγκρεας (ατροφία, ινοπλασία, αιμορραγία ή/και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα) στις δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα (3x κλινική AUC), στο δέρμα γύρω από τη μύτη/το στόμα/τα μάτια (διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, διάβρωση/έλκος) από τη δόση των 300 mg/kg/ημέρα (16x κλινική AUC) και στον πνεύμονα (παρουσία μακροφάγων στον κυψελιδικό χώρο) στη δόση των 300 mg/kg/ημέρα. Το σύνολο αυτών των ευρημάτων ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα μετά από περίοδο ανάρρωσης 6 εβδομάδων, εξαιρουμένων των ευρημάτων στο πάγκρεας, τα οποία δεν θεωρήθηκαν κλινικά συναφή.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους με θεραπεία διάρκειας έως 9 μήνες, τα ευρήματα που σχετίζονται με το αντικείμενο της δοκιμασίας παρατηρήθηκαν κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα (μαλακά/υδαρή/βλεννώδη κόπρανα), στο δέρμα (εξάνθημα, ερυθρός αποχρωματισμός και πάχυνση/δημιουργία φολιδών) και στους λεμφαδένες του μεσεντερίου, της κάτω γνάθου και του εντέρου και στον σπλήνα (απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής των λεμφοζιδίων ή ερυθροφαγοκυττάρωση) σε δόσεις από 10 mg/kg/ημέρα (3x κλινική AUC) έως 100 mg/kg/ημέρα (18x κλινική AUC). Το σύνολο αυτών των ευρημάτων ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα μετά από περίοδο ανάρρωσης 6 εβδομάδων.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη ζανουμπρουτινίμη.

Η ζανουμπρουτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε προσδιορισμό βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος σε προσδιορισμό χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε κύτταρα θηλαστικών (CHO), ούτε ήταν κλαστογόνος σε *in vivo* προσδιορισμό μικροπυρήνα του μυελού των οστών σε αρουραίους.

Αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα

Διεξήχθη μια μελέτη συνδυασμού γονιμότητας και πρώιμης εμβρυικής ανάπτυξης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους στις από του στόματος δόσεις της ζανουμπρουτινίμης 30, 100 και 300 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών, αλλά στην υψηλότερη δόση που τέθηκε σε δοκιμασία, παρατηρήθηκαν μορφολογικές ανωμαλίες στο σπέρμα και αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση. Η δόση των 100 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 13 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Η ζανουμπρουτινίμη χορηγήθηκε από του στόματος σε κυοφορούντες αρουραίους κατά την περίοδο οργανογένεσης σε δόσεις των 30, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Δυσπλασίες στην καρδιά (καρδιές 2 ή 3 θαλάμων με επίπτωση 0,3%-1,5%) παρατηρήθηκαν σε όλα τα επίπεδα δόσης απουσία μητρικής τοξικότητας. Η δόση των 30 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Η χορήγηση ζανουμπρουτινίμης σε κυοφορούντα κουνέλια κατά την περίοδο οργανογένεσης σε δόσεις των 30, 70 και 150 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια μετά την εμφύτευση στην υψηλότερη δόση. Η δόση των 70 mg/kg είναι περίπου 25 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση και συσχετίστηκε με μητρική τοξικότητα.

Σε μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας πριν και μετά από τον τοκετό, η ζανουμπρουτινίμη χορηγήθηκε από του στόματος σε αρουραίους σε δόσεις των 30, 75 και 150 mg/kg/ημέρα από την εμφύτευση έως τον απογαλακτισμό. Οι απόγονοι των ομάδων μεσαίας και υψηλής δόσης είχαν μειωμένο σωματικό βάρος πριν από τον απογαλακτισμό και όλες οι ομάδες δόσεων είχαν ανεπιθύμητα οφθαλμικά ευρήματα (π.χ. καταρράκτη, εξόφθαλμο). Η δόση των 30 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 5 υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα καψακίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας (E904)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη με 120 σκληρά καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ζανουμπρουτινίμης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 160 mg περιέχει 312,2 mg λακτόζης ως μονοϋδρικής λακτόζης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Οβάλ, μπλε, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μήκους 16 mm και πλάτους 7,8 mm που φέρουν χαραγμένα τα γράμματα «zanu» στη μία πλευρά και μια εγκοπή στο μέσο στην άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μισά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς ακατάλληλους για ανοσοχημειοθεραπεία.

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη βασισμένη σε αντι-CD20 θεραπεία.

Το BRUKINSA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ).

Το BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον οζώδες λέμφωμα (ΟΛ), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων

Δοσολογία

Η συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση της ζανουμπρουτινίμπης είναι 320 mg. Η ημερήσια δόση μπορεί να λαμβάνεται είτε μία φορά ημερησίως (δύο δισκία των 160 mg μία φορά ημερησίως) ή δύο φορές ημερησίως (ένα δισκίο των 160 mg δύο φορές ημερησίως). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη

Η ζανουμπρουτινίμπη πρέπει να χορηγείται πριν από την έγχυση ομπινουτουζουμάμπης. Η συνιστώμενη δόση είναι ομπινουτουζουμάμπη 1.000 mg ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1, 8 και 15 του Κύκλου 1, καθώς και την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών από τους Κύκλους 2 έως 6. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού, η ομπινουτουζουμάμπη μπορεί να χορηγείται σε δόση 100 mg την Ημέρα 1 και σε δόση 900 mg την Ημέρα 2 του Κύκλου 1 αντί σε δόση 1.000 mg την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Μπορεί να συνταγογραφηθεί θεραπεία συντήρησης με ομπινουτουζουμάμπη (μία έγχυση κάθε δύο μήνες για έως και δύο έτη). Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της ομπινουτουζουμάμπης για πρόσθετες πληροφορίες δοσολόγησης, συμπεριλαμβανομένης της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής πριν από κάθε έγχυση.

Τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της ζανουμπρουτινίμπης για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εκδήλωση ανεπιθύμητης ενέργειας	Τροποποίηση δόσης (δοσολογία έναρξης: 320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως)
Μη αιματολογικές τοξικότητες $\geq$ Βαθμού 3	Πρώτη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως
Εμπύρετη ουδετεροπενία $\geq$ Βαθμού 3	Δεύτερη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 160 mg μία φορά ημερησίως ή 80 mg δύο φορές ημερησίως
Θρομβοκυτταροπενία Βαθμού 3 με σημαντική αιμορραγία	Τρίτη	Διακόψτε το BRUKINSA Μόλις η τοξικότητα υποχωρήσει σε $\leq$ Βαθμού 1 ή στην αρχική τιμή: Συνεχίστε τη θεραπεία με 80 mg μία φορά ημερησίως
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (που διαρκεί >10 συνεχόμενες ημέρες)	Τέταρτη	Διακόψτε οριστικά το BRUKINSA
Θρομβοκυτταροπενία Βαθμού 4 (που διαρκεί >10 συνεχόμενες ημέρες)		

Η ασυμπτωματική λεμφοκυττάρωση δεν πρέπει να θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια και αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν να λαμβάνουν BRUKINSA.

Για την τροποποίηση της δόσης της ομπινουτουζουμάμπης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, ανατρέξτε

στην ΠΧΠ της ομπινουτουζουμάμπης.

Τροποποιήσεις δόσης για συγχρηγομένη θεραπεία

Τροποποιήσεις δόσης για χρήση με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2):

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης όταν συγχρηγοείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

CYP3A	Συγχρηγομένο φαρμακευτικό προϊόν	Συνιστώμενη δόση
Αναστολή	Ισχυρός αναστολέας του CYP3A (π.χ. ποζαконаζόλη, βορικοναζόλη, κετοконаζόλη, ιτραконаζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη)	80 mg μία φορά ημερησίως
	Μέτριος αναστολέας του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, διλτιαζέμη, δρонеδαρόνη, φλουконаζόλη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, ιματινίμη, χυμός γκρέιπφρουτ, νεράντζια)	160 mg μία φορά ημερησίως ή 80 mg δύο φορές ημερησίως
Επαγωγή	Ισχυρός επαγωγέας του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών παραγόντων με μικρότερη επαγωγή του CYP3A
	Μέτριος επαγωγέας του CYP3A (π.χ. μπουσεντάνη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη)	

Παράλειψη δόσης

Δεν πρέπει να ληφθεί διπλή δόση για την αναπλήρωση μιας δόσης που ξεχάσατε. Εάν μια δόση δεν ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα, η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί σύμφωνα με το κανονικό πρόγραμμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται συγκεκριμένη προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$, εκτιμώμενη βάσει Cockcroft-Gault). Τα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ESRD ($n=12$) είναι περιορισμένα. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) ή υπό αιμοκάθαρση θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh). Ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Η συνιστώμενη δόση BRUKINSA για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) είναι 80 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως. Η ασφάλεια του BRUKINSA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το BRUKINSA προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η οδηγία να καταπίνουν τα δισκία με νερό, χωρίς να μασούν ούτε να συνθλίβουν τα δισκία. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μισά, σε περίπτωση που απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία

Σοβαρά και θανατηφόρα αιμορραγικά συμβάντα έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Έχουν αναφερθεί σε ασθενείς αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3 ή υψηλότερου, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκρανιακής και γαστρεντερικής αιμορραγίας, της αιματοουρίας και του αιμοθώρακα (βλ. παράγραφο 4.8). Αιμορραγικά συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού, συμπεριλαμβανομένων της πορφύρας και των πετεχειών, εκδηλώθηκαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ο μηχανισμός πρόκλησης αιμορραγικών συμβάντων δεν είναι καλά κατανοητός.

Το BRUKINSA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική θεραπεία και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αιμορραγίας. Μπορεί να απαιτείται τροποποίηση δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου όπως συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Βαρφαρίνη ή άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το BRUKINSA. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας και να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της αντιπηκτικής ή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας όταν συγχρησιμοποιείται με το BRUKINSA. Θα πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους-κινδύνου από την αναστολή της ζανουμπρουτινίμης για 3 έως 7 ημέρες πριν και μετά από τη χειρουργική επέμβαση ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Λοιμώξεις

Θανατηφόρες και μη θανατηφόρες λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων βακτηριακών, ιογενών, μυκητιασικών λοιμώξεων ή σήψης) και ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. λοίμωξη από ιό του έρπητα, κρυπτοκοκκική λοίμωξη, λοίμωξη από aspergillus και pneumocystis jiroveci) έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Σε ασθενείς εκδηλώθηκαν λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότερη λοίμωξη Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν η πνευμονία. Έχουν εκδηλωθεί επίσης λοιμώξεις λόγω επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με BRUKINSA, θα πρέπει να εξακριβωθεί η κατάσταση των ασθενών όσον αφορά τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ιατρού ειδικού στα ηπατικά νοσήματα για ασθενείς που έχουν θετικό αποτέλεσμα στον έλεγχο για ηπατίτιδα Β ή έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα Β πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να διαχειρίζονται σύμφωνα με τα ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης

προφυλακτικής θεραπείας σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και αντιμετωπίστε κατάλληλα.

Κυτταροπενία

Κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή 4 συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, της θρομβοκυτταροπενίας και της αναιμίας με βάση εργαστηριακές μετρήσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μη δερματικού καρκινώματος έχουν εκδηλωθεί σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με BRUKINSA. Η συχνότερη δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια ήταν ο καρκίνος του δέρματος (καρκίνωμα βασικών κυττάρων και καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του δέρματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αντηλιακή προστασία.

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός

Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με BRUKINSA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακούς παράγοντες κινδύνου, υπέρταση, οξείες λοιμώξεις και σε ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα σημεία και τα συμπτώματα για κολπική μαρμαρυγή και κολπικό πτερυγισμό και να αντιμετωπίζονται αναλόγως.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Το σύνδρομο λύσης όγκου έχει αναφερθεί όχι συχνά με τη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να αξιολογούνται οι σχετικοί κίνδυνοι (π.χ. υψηλό φορτίο όγκου ή επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα) και θα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Brukinsa (βλ. παράγραφο 4.6).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ζανουμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο 3A του κυτοχρώματος P450 (CYP3A).

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση BRUKINSA και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά ή μέτρια το CYP3A μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη ζανουμπρουτινίμη.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ιτρακοναζόλης (ισχυρός αναστολέας CYP3A) αύξησε τη C_{max} της ζανουμπρουτινίμης κατά 2,6 φορές και την AUC κατά 3,8 φορές σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των ισχυρών αναστολέων του CYP3A βορικοναζόλη και κλαριθρομυκίνη σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις στη ζανουμπρουτινίμη κατά 3,30 φορές και 1,92 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ και 3,29 φορές και 2,01 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση C_{max} , αντίστοιχα.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A (π.χ. βορικοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη), μειώστε τη δόση του BRUKINSA σε 80 mg (μισό δισκίο) κατά τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων των μέτριων αναστολέων του CYP3A φλουκοναζόλη και διλτιαζέμη σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων οδήγησε σε αυξημένες εκθέσεις στη ζανουμπρουτινίμη κατά 1,88 φορές και 1,62 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση $AUC_{0-24\text{ώρες}}$ και 1,81 φορές και 1,62 φορές για την κανονικοποιημένη ως προς τη δόση C_{max} , αντίστοιχα.

Εάν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A (π.χ. ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, διλτιαζέμη, δρονεδαρόνη, φλουκοναζόλη, βεραπαμίλη, απρεπιτάντη, ιματινίμη, χυμός γκρέιπφρουτ, νεράντζια), μειώστε τη δόση του BRUKINSA σε 160 mg (ένα δισκίο) κατά τη διάρκεια της χρήσης του αναστολέα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες (βλ. Παράγραφο 4.2).

Ήπιοι αναστολείς του CYP3A

Οι προσομοιώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συνθήκες νηστείας υπέδειξαν ότι οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A (π.χ. κυκλοσπορίνη και φλουβοξαμίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την AUC της ζανουμπρουτινίμης κατά <1,5 φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε συνδυασμό με ήπιους αναστολείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα και θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες τροποποίησης της δόσης ανάλογα με τις ανάγκες.

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα

Η ταυτόχρονη χρήση ζανουμπρουτινίμης και ισχυρών ή μέτριων επαγωγέων του CYP3A μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ζανουμπρουτινίμης στο πλάσμα.

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A) μείωσε τη C_{max} της ζανουμπρουτινίμης κατά 92% και την AUC κατά 93% σε υγιή άτομα. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο) και μέτριους επαγωγείς του CYP3A (π.χ. μπουπρόπιον, εφαιβιρένη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη, ναφκυλίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. Παράγραφο 4.2). Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπουτίνης (μέτριος επαγωγέας του CYP3A) μείωσε τη C_{max} της ζανουμπρουτινίμης κατά 48% και την AUC κατά 44% σε υγιή άτομα. Η ταυτόχρονη χρήση ζανουμπρουτινίμης με ισχυρούς ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ήπιοι επαγωγείς του CYP3A μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BRUKINSA.

Παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης όταν συγχωρηγήθηκε με παράγοντες που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος (αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές υποδοχέων H₂).

Παράγοντες των οποίων μπορεί να επηρεαστούν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τη ζανουμπρουτινίμη.

Η ζανουμπρουτινίμη είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP3A και του CYP2C19. Η ταυτόχρονη χρήση της ζανουμπρουτινίμης μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα.

Υποστρώματα του CYP3A

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης μείωσε τη C_{max} της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A) κατά 30% και την AUC κατά 47%. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. αλφεντανύλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιτανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα.

Υποστρώματα CYP2C19

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης μείωσε τη C_{max} της ομεπραζόλης (υπόστρωμα CYP2C19) κατά 20% και την AUC κατά 36%. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP2C19 (π.χ. S-μεφαινυτοΐνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμάκων αυτών στο πλάσμα.

Συγχωρήγηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων ζανουμπρουτινίμης αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης (υπόστρωμα P-gr) κατά 34% και την AUC κατά 11%. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα BCRP) όταν συγχωρηγήθηκε με ζανουμπρουτινίμη.

Η συγχωρήγηση από του στόματος υποστρωμάτων της P-gr με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το BRUKINSA μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες (βλ. Παράγραφο 5.3). Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ παίρνουν το BRUKINSA και για έως 1 μήνα μετά το τέλος της θεραπείας. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν παίρνουν το BRUKINSA και για έως 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, και κατά συνέπεια, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού. Συνιστάται ο έλεγχος εγκυμοσύνης για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Κύηση

Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ζανουμπρουτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ζανουμπρουτινίμη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Brukinsa.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων αλλά σημειώθηκαν όμως μορφολογικές ανωμαλίες στο σπέρμα και αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση σε δόση 300 mg/kg/ημέρα (βλ. Παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Brukinsa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Από ορισμένους ασθενείς που έλαβαν BRUKINSA αναφέρθηκε κόπωση, ζάλη και εξασθένηση και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη ήταν η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού^s (36%), οι μώλωπες^s (32%), η αιμορραγία/το αιμάτωμα^s (30%), η ουδετεροπενία^s (30%), ο μυοσκελετικός πόνος^s (27%), το εξάνθημα^s (25%), η πνευμονία^s (24%), η διάρροια (21%) και ο βήχας^s (21%) (Πίνακας 3).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου ($>3\%$) της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη ήταν η ουδετεροπενία^s (21%), η πνευμονία^s (14%), η υπέρταση^s (8%), η θρομβοκυτταροπενία^s (6%), η αναιμία (6%) και η αιμορραγία/το αιμάτωμα^s (4%).

Από τους 1550 ασθενείς υπό θεραπεία με τη ζανουμπρουτινίμη, ποσοστό 4,8% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν η πνευμονία^s (2,6%). Ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 5,0% των ασθενών.

Ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ήταν η θρομβοκυτταροπενία^s (37%), η ουδετεροπενία^s (31%) και η κόπωση^s (27%) (Πίνακας 4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου ($>3\%$) της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ήταν η ουδετεροπενία^s (25%), η θρομβοκυτταροπενία^s (16%), η πνευμονία^s (15%) και η αναιμία (5%).

Από τους 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη, ποσοστό 4,9% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων

ενεργειών. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν η πνευμονία[§] (4,2%). Ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης παρουσιάστηκε σε ποσοστό 7,0% των ασθενών.

Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων[†] (με βάση τις εργαστηριακές τιμές) παρατηρήθηκε στο 65% (όλοι οι βαθμοί) και στο 12% (Βαθμού 3 ή 4) των ασθενών που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη σε σύγκριση με το 43% (όλοι οι βαθμοί) και το 11% (Βαθμού 3 ή 4) σε ασθενείς που έλαβαν ομπινουτουζουμάμη. Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων όλων των βαθμών καθώς και Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε για το 39% και το 7,8% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 1550 ασθενείς με κακοήθειες Β κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (N = 938), μακροσφαιριναιμία του Waldenström (N = 249), λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (N = 140), λέμφωμα οριακής ζώνης (N = 93), οζώδες λέμφωμα (N = 59) και άλλου τύπου κακοήθειες Β κυττάρων (N = 71), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA σε κλινικές μελέτες με διάμεση διάρκεια έκθεσης τους 34,41 μήνες.

Το προφίλ ασφάλειας της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη βασίζεται στα δεδομένα της μελέτης ROSEWOOD από 143 ασθενείς με ΟΛ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη με διάμεση διάρκεια έκθεσης τους 12,35 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BRUKINSA ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη για κακοήθειες Β κυττάρων παρατίθενται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4, αντίστοιχα, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και ομαδοποίηση συχνότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με κακοήθειες Β κυττάρων (n = 1550)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού [§]	Πολύ συχνές (36)	2
	Πνευμονία ^{§#}	Πολύ συχνές (24)	14
	Πνευμονία	Πολύ συχνές (15)	8
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού	Συχνές (5)	<1
	Λοίμωξη του ουροποιητικού	Πολύ συχνές (14)	2
	Βρογχίτιδα	Συχνές (4)	<1

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
	Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β	Μη συχνές (<1)	<1
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία [§]	Πολύ συχνές (30)	21
	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές (2)	2
	Θρομβοκυτταροπενία [§]	Πολύ συχνές (18)	6
	Αναιμία [§]	Πολύ συχνές (16)	6
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σύνδρομο λύσης όγκου ^{§#}	Όχι συχνές (<1)	<1
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη [§]	Πολύ συχνές (12)	<1
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός	Συχνές (5)	2
Αγγειακές διαταραχές	Μώλωπες [§]	Πολύ συχνές (32)	<1
	Θλάση	Πολύ συχνές (20)	0
	Πετέχειες	Συχνές (7)	<1
	Πορφύρα	Συχνές (5)	<1
	Εκχύμωση	Συχνές (3)	<1
	Αιμορραγία/Αιμάτωμα [§] #	Πολύ συχνές (30)	3
	Αιματοουρία	Πολύ συχνές (11)	<1
	Επίσταξη	Συχνές (8)	<1
	Γαστρεντερική αιμορραγία	Μη συχνές (<1)	<1
	Υπέρταση [§]	Πολύ συχνές (17)	8
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας [§]	Πολύ συχνές (21)	<1
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (21)	2
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (14)	<1
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [§]	Πολύ συχνές (25)	<1
	Κνησμός	Συχνές (8)	<1
	Γενική αποφολιδωτική δερματίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA	Όλοι οι βαθμοί*(%)	Βαθμού 3 ή άνω (%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος [§]	Πολύ συχνές (27)	2
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές (15)	<1
	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές (12)	<1
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση [§]	Πολύ συχνές (18)	1
	Κόπωση	Πολύ συχνές (14)	1
	Εξασθένηση	Συχνές (4)	<1
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές (9)	<1
Παρακλινικές εξετάσεις [†]	Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος ^{‡±}	Πολύ συχνές (52)	22
	Αιμοπετάλια μειωμένα ^{‡±}	Πολύ συχνές (39)	8
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^{‡±}	Πολύ συχνές (26)	4

* Οι βαθμοί αξιολογήθηκαν με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE) έκδοση 4.03.

† Βάσει εργαστηριακών μετρήσεων.

± Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών με διαθέσιμη αξιολόγηση κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη.

§ Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες της ζανουμπρουτίνιμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη που αναφέρθηκαν στη μελέτη ROSEWOOD (BGB-3111-212) σε ασθενείς με οξώδες λέμφωμα (n = 143)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA		
		Όλοι οι βαθμοί* (%)	Βαθμού ≥3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού [§]	Πολύ συχνές (14)	<1
	Πνευμονία ^{§#}	Πολύ συχνές (20)	15
	Πνευμονία	Πολύ συχνές (13)	11
	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού	Συχνές (4)	<1
	Λοίμωξη του ουροποιητικού [§]	Συχνές (10)	2
	Βρογχίτιδα	Συχνές (2)	0
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυτταροπενία [§]	Πολύ συχνές (37)	16
	Ουδετεροπενία [§]	Πολύ συχνές (31)	25
	Αναιμία [§]	Πολύ συχνές (12)	5
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη [§]	Συχνές (4)	0
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός [§]	Συχνές (3)	1
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία/αιμάτωμα [§]	Πολύ συχνές (16)	<1
	Επίσταξη	Συχνές (5)	0
	Αιματοουρία	Συχνές (<1)	0

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Όροι MedDRA		
		Όλοι οι βαθμοί* (%)	Βαθμού ≥3 (%)
	Μώλωπες [§]	Πολύ συχνές (15)	0
	Θλάση	Πολύ συχνές (8)	0
	Πετέχειες	Συχνές (6)	0
	Πορφύρα	Συχνές (2)	0
	Εκχύμωση	Συχνές (1)	0
	Υπέρταση [§]	Συχνές (4)	<1
	Βήχας [§]	Πολύ συχνές (13)	0
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	Πολύ συχνές (19)	3
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (13)	0
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [§]	Πολύ συχνές (10)	0
	Κνησμός	Συχνές (7)	0
	Γενική αποφολιδωτική δερματίτιδα	Μη γνωστές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος [§]	Πολύ συχνές (18)	2
	Οσφυαλγία	Πολύ συχνές (11)	<1
	Αρθραλγία	Συχνές (4)	0
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση [§]	Πολύ συχνές (27)	1
	Κόπωση	Πολύ συχνές (15)	0
	Εξασθένηση	Συχνές (12)	<1
	Περιφερικό οίδημα	Συχνές (2)	0
Παρακλινικές εξετάσεις ^{†‡}	Αιμοπετάλια μειωμένα ^{†‡}	Πολύ συχνές (65)	12
	Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος ^{†‡}	Πολύ συχνές (48)	18
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη ^{†‡}	Πολύ συχνές (31)	<1

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE έκδοση 5.0.)

† Βάσει εργαστηριακών μετρήσεων.

§ Περιλαμβάνει πολλούς όρους ανεπιθύμητων ενεργειών.

Περιλαμβάνει συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση.

± Τα ποσοστά βασίζονται στον αριθμό των ασθενών με διαθέσιμη αξιολόγηση κατά την έναρξη και τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη.

Άλλος ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Από τους 1550 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με BRUKINSA, το 61,3% ήταν 65 ετών και άνω. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν ελαφρά υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη (69,6% των ασθενών ηλικίας ≥65 έναντι 62,7% των ασθενών ηλικίας <65 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων.

Από τους 143 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με BRUKINSA σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη, το 42,0% ήταν 65 ετών και άνω. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν ελαφρά υψηλότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν ζανουμπρουτινίμη σε συνδυασμό με

ομπινουτουζουμάμπη (70,0% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 έναντι 62,7% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ ασθενών ≥ 65 ετών και νεότερων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το BRUKINSA. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους χορηγείται κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton, Κωδικός ATC: L01EL03.

Μηχανισμός δράσης

Η ζανουμπруτινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Η ζανουμπруτινίμη σχηματίζει έναν ομοιοπολικό δεσμό με ένα υπόλειμμα κυστεΐνης στη δραστική θέση BTK, οδηγώντας σε αναστολή της δραστηριότητας της BTK. Η BTK είναι ένα μόριο σηματοδότησης των οδών αντιγονικών υποδοχέων B κυττάρων (BCR) και κυτοκίνης. Στα B κύτταρα, η σηματοδότηση της BTK έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οδών που είναι απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό, τη διακίνηση, τη χημειοταξία και την προσκόλληση των B κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανίχνευση BTK σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) και βιοψίες λεμφαδένων

Η διάμεση ανίχνευση BTK σε σταθερή κατάσταση σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος διατηρήθηκε στο 100% επί 24 ώρες με συνολική ημερήσια δόση 320 mg σε ασθενείς με κακοήθειες B κυττάρων. Η διάμεση ανίχνευση BTK σε σταθερή κατάσταση σε λεμφαδένες ήταν 94% έως 100% μετά τη συνιστώμενη δοσολογία.

Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Στις συνιστώμενες δόσεις (320 mg μία φορά ημερησίως ή 160 mg δύο φορές ημερησίως), δεν σημειώθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στο διάστημα QTc. Σε εφάπαξ δόση 1,5 φορά τη μέγιστη συνιστώμενη δόση (480 mg), η ζανουμπруτινίμη δεν παρέτεινε το διάστημα QT σε οποιαδήποτε κλινικά σχετική έκταση (δηλαδή, ≥ 10 msec).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA στη WM αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη, κατά την οποία συγκρίθηκαν η

ζανουμπρουτινίμπη και η ιμπρουτινίμπη (μελέτη ASPEN, BGB-3111-302) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αναστολείς της BTK. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας τουλάχιστον 18 ετών με κλινική και σαφή ιστολογική διάγνωση υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής WM ή χωρίς να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, καθώς κρίθηκαν ακατάλληλοι για τυπικά σχήματα ανοσοχημειοθεραπείας από τον θεράποντα ιατρό τους. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τουλάχιστον ένα κριτήριο για θεραπεία σύμφωνα με τα κριτήρια της συναινετικής επιτροπής εμπειρογνομόνων του Έβδομου Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (IWWM) και να έχουν μετρήσιμη νόσο, βάσει επιπέδων IgM >0,5 g/dl στον ορό. Ασθενείς με μετάλλαξη MYD88 (MYD88^{MUT}) εκχωρήθηκαν στην Κοόρτη 1 (N = 201) και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε ζανουμπρουτινίμπη 160 mg δύο φορές ημερησίως (Σκέλος Α) είτε ιμπρουτινίμπη 420 mg μία φορά ημερησίως (Σκέλος Β) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν άγριου τύπου MYD88 (MYD88^{WT}) μέσω προσδιορισμού αλληλουχίας γονιδίων (εκτιμάται ότι υπάρχει στο 10% περίπου των εγγεγραμμένων ασθενών), εγγράφηκαν στην Κοόρτη 2 (N = 28) και έλαβαν ζανουμπρουτινίμπη 160 mg δύο φορές ημερησίως σε ένα τρίτο, μη τυχαιοποιημένο σκέλος της μελέτης (Σκέλος Γ).

Στην Κοόρτη 1 (MYD88^{MUT}), η διάμεση ηλικία ήταν 70 έτη (εύρος 38 έως 90 έτη), με το 71% και το 60% των ασθενών υπό θεραπεία με ιμπρουτινίμπη και ζανουμπρουτινίμπη αντίστοιχα να είναι >65 ετών. Το 33% των ασθενών στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και το 22% στο σκέλος της ιμπρουτινίμπης ήταν >75 ετών, το 67% ήταν άνδρες και το 91% ήταν Καυκάσιοι. Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 44% των ασθενών στο σκέλος της ιμπρουτινίμπης και το 46% των ασθενών στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης είχαν υψηλή βαθμολογία στο Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολόγησης (IPSS). Εκατόν εξήντα τέσσερις ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα ή ανθιστάμενη νόσο. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ήταν 1 (εύρος: 1 έως 8).

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) ή πολύ καλής μερικής ανταπόκρισης (VGPR), όπως αξιολογήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (IRC) με προσαρμογή των κριτηρίων ανταπόκρισης που επικαιροποιήθηκαν στο Έκτο IWWM. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την Κοόρτη 1 περιλαμβάνουν ποσοστό σημαντικής ανταπόκρισης (MRR), διάρκεια ανταπόκρισης, ποσοστό CR ή VGPR που καθορίζεται από τον ερευνητή και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Για τη δοκιμασία για την ανωτερότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου του ποσοστού VGPR ή του ποσοστού CR χρειαζόταν δοκιμασία στην ομάδα ανάλυσης της υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου στην ομάδα ανάλυσης ITT. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 19,4 μήνες. Στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη νόσο, το 19,8% και το 28,9% πέτυχαν VGPR ή CR στα σκέλη της ιμπρουτινίμπης και της ζανουμπρουτινίμπης αντίστοιχα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας δεν ήταν σημαντικό στην ομάδα ανάλυσης υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου (αμφίπλευρο p = 0,1160). Στον Πίνακα 5 συνοψίζονται οι ανταποκρίσεις ανά ΑΕΕ για την ομάδα ανάλυσης υποτροπιάζουσας/ανθιστάμενης νόσου και την ομάδα ανάλυσης ITT. Οι ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν με τη ζανουμπρουτινίμπη σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών της MYD88^{WT} (Κοόρτη 2) οι οποίοι είχαν ποσοστό VGPR ή CR 26,9% και MRR 50%.

Πίνακας 5: Πρωταρχική ανάλυση της ανταπόκρισης σε ασθένειες ανά Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (μελέτη ASPEN)

Κατηγορία ανταπόκρισης	Υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη		ITT	
	Ιμπρουτινίμπη N = 81	Ζανουμπρουτινίμπη N = 83	Ιμπρουτινίμπη N = 99	Ζανουμπρουτινίμπη N = 102
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, μήνες (εύρος)	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)

Κατηγορία ανταπόκρισης	Υποτροπιάζουσα/ανθιστάμενη		ITT	
	Ιμπρουτινίμπη N = 81	Ζανουμπρουτινίμπη N = 83	Ιμπρουτινίμπη N = 99	Ζανουμπρουτινίμπη N = 102
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)
Ποσοστό VGPR ή CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
ΔΕ 95% ^α	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Διαφορά κινδύνου (%) ^β	10,7		10,2	
ΔΕ 95% ^α	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
τιμή p ^γ	0,1160			
MRR (PR ή καλύτερο), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
ΔΕ 95% ^α	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Διαφορά κινδύνου (%) ^β	-3.5		-0.5	
95% CI	(-16.0, 9.0)		(-12,2, 11,1)	
Διάρκεια μεζίνονος ανταπόκρισης				
Ποσοστό χωρίς συμβάντα σε, % (ΔΕ 95%) ^δ 18 μήνες	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Τα ποσοστά είναι βάσει N.

^α Αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης κατά Clopper-Pearson 95%.

^β Διαφορά συνήθους κινδύνου κατά Mantel-Haenszel με διάστημα εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας μια κανονική προσέγγιση και το τυπικό σφάλμα Sato στρωματοποιήθηκε βάσει παραγόντων στρωματοποίησης ανά IRT (συνδυάζονται στρώματα CXCR4 WT και UNK) και ηλικιακή ομάδα (≤65 και >65). Η ιμπρουτινίμπη είναι η ομάδα αναφοράς.

^γ Με βάση τη δοκιμή CMH στρωματοποιημένη βάσει παραγόντων στρωματοποίησης ανά IRT (συνδυάζονται στρώματα CXCR4 WT και UNK) και ηλικιακή ομάδα (≤65 και >65)

^δ Τα ποσοστά χωρίς συμβάν υπολογίζονται με τη μέθοδο Kaplan-Meier με ΔΕ 95% που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τον τύπο του Greenwood.

Βάσει μιας επικαιροποιημένης αποκοπής δεδομένων, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και χωρίς συμβάντα, κατά την αξιολόγηση του ερευνητή, ήταν 77,6% έναντι 84,9% στους 30 μήνες (ιμπρουτινίμπη έναντι ζανουμπρουτινίμπης), με εκτιμώμενη συνολική αναλογία επικινδυνότητας 0,734 (ΔΕ 95%: 0,380, 1,415).

Ασθενείς με οριακής ζώνης λέμφωμα (MZL)

Η αποτελεσματικότητα της ζανουμπρουτινίμπης αξιολογήθηκε σε μία Φάσης 2, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική δοκιμή ενός σκέλους 68 ασθενών με MZL, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη βασισμένη σε αντι-CD20 θεραπεία (μελέτη MAGNOLIA, BGB-3111-214). Είκοσι έξι (38,2%) ασθενείς είχαν εξωλεμφαδενικό MZL, 26 (38,2%) είχαν λεμφαδενικό MZL, 12 (17,6%) είχαν σπληνικό MZL και σε 4 (6%) ασθενείς, ο υποτύπος ήταν άγνωστος. Η ζανουμπρουτινίμπη χορηγήθηκε από του στόματος σε δόση 160 mg δύο φορές ημερησίως μέχρι την

εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 70 έτη (εύρος: 37 έως 95) και το 53% ήταν άνδρες. Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση ήταν 61,5 μήνες (εύρος: 2,0 έως 353,6). Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων θεραπειών ήταν 2 (εύρος: 1 έως 6) με το 27,9% των ασθενών να έχουν 3 ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας, το 98,5% (n=67) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση τη ριτουξιμάμπη και το 85,3% (n=58) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, το 5,9% των ασθενών (n=4) είχαν προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Εξήντα τρεις (92,6%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1. Είκοσι δύο (32,4%) ασθενείς είχαν ανθεκτική νόσο κατά την ένταξη στη μελέτη. Η ανταπόκριση του όγκου ακολουθούσε την Ταξινόμηση Lugano 2014 και το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης όπως αξιολογήθηκε από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με MZL από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (μελέτη MAGNOLIA)

	Μελέτη BGB-3111-214 (N=66) ^a
ORR (95% CI)	68% (55,6, 79,1)
CR	26%
PR	42%
Διάμεση DoR σε μήνες (95% CI)	NE (25,0, NE)
Ποσοστό DOR χωρίς συμβάντα ^b σε 24 μήνες, % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Διάμεση παρακολούθηση της μελέτης σε μήνες (ελάχ., μέγ.)	28,04 (1,64, 32,89)

^a Δύο ασθενείς στη μελέτη BGB-3111-214 δεν ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα λόγω κεντρικής επιβεβαίωσης της εκτροπής του MZL σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα.

^b Τα ποσοστά χωρίς συμβάντα εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο Kaplan-Meier με 95% CI που εκτιμήθηκαν με τη χρήση του τύπου Greenwood.

ORR: συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, DoR: διάρκεια ανταπόκρισης, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: μη εκτιμήσιμο

Στη μελέτη BGB-3111-214, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 2,79 μήνες (εύρος: 1,7 έως 11,1 μήνες). Μετά τον χρόνο διάμεσης παρακολούθησης της μελέτης των 28,04 μηνών (εύρος: 1,64 έως 32,89 μήνες), η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), όπως αξιολογείται από την IRC, δεν έχει επιτευχθεί (95% CI 25,0 μήνες έως NE) και συνολικό ποσοστό 72,9% (95% CI 54,4 έως 84,9) των ανταποκρινόμενων εκτιμήθηκε ότι δεν έχουν συμβάντα στους 24 μήνες μετά την αρχική ανταπόκριση.

Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν ήταν παρεμφερή και στους τρεις διαφορετικούς υποτύπους του MZL (εξωλεμφαδενικό, λεμφαδενικό και σπληνικό).

Ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)

Η αποτελεσματικότητα του BRUKINSA σε ασθενείς με ΧΛΛ αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

Μελέτη SEQUOIA (BGB-3111-304): Μια διεθνής, Φάσης 3, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με τη βενδαμυστίνη συν ριτουξιμάμπη (BR) σε ασθενείς με ΧΛΛ που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Η μελέτη SEQUOIA (BGB-3111-304) είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, Φάσης 3 δοκιμή της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη και βενδαμυστίνη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη σε 479 ασθενείς με ΧΛΛ χωρίς έλλειψη της 17p [del(17p)] που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (σκέλη Α και Β, Κόορτη 1). Το σκέλος Γ (Κόορτη 2) είναι μια πολυκεντρική, μονού σκέλους δοκιμή της μονοθεραπείας με ζανουμπρουτινίμη σε 110 ασθενείς με ΧΛΛ που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με επιβεβαιωμένη del(17p) από κεντρικό εργαστήριο.

Και στις δύο κοόρτες εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω, καθώς και ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών που ήταν ακατάλληλοι για χημειοανοσοθεραπεία με φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη (FCR).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους Α (ζανουμπρουτινίμπη) και του σκέλους Β (BR) της Κοόρτης 1. Και στα δύο σκέλη, η διάμεση ηλικία ήταν τα 70 έτη, με ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών (26,1%) στο σκέλος Α σε σύγκριση με το σκέλος Β (22,3%) και με ελαφρά χαμηλότερο ποσοστό ασθενών ηλικίας 65-75 ετών (55,2%) στο σκέλος Α σε σύγκριση με το σκέλος Β (58,4%). Στην Κοόρτη 1, το 92,7% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1 (93,7% στο σκέλος Α και 91,6% στο σκέλος Β). Στην Κοόρτη 2 (σκέλος Γ της ζανουμπρουτινίμπης), το 87,3% των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά έναρξης ήταν επίσης γενικά παρεμφερή μεταξύ του σκέλους Α (ζανουμπρουτινίμπη) της Κοόρτης 1 και του σκέλους Γ (ζανουμπρουτινίμπη) της Κοόρτης 2.

Στην Κοόρτη 1, η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών), στάδιο κατά Binet (Γ έναντι Α ή Β), μεταλλαξιογόνο κατάσταση (μεταλλαγμένη έναντι μη μεταλλαγμένης) στη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IGHV) και γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Ευρώπης έναντι Ασίας-Ειρηνικού). Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 479 ασθενείς (ομάδα ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία [ITT]), 241 στη συνεχιζόμενη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμπη και 238 σε 6 κύκλους θεραπείας με βενδαμυστίνη και ριτουξιμάμπη (BR).

Στην Κοόρτη 1, οι ασθενείς στο σκέλος Α της ζανουμπρουτινίμπης έλαβαν 160 mg δις ημερησίως μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Στο σκέλος Β, οι ασθενείς έλαβαν βενδαμυστίνη σε δόση 90 mg/m²/ημέρα τις πρώτες 2 ημέρες κάθε κύκλου για 6 κύκλους και ριτουξιμάμπη σε δόση 375 mg/m² για τον Κύκλο 1 και σε δόση 500 mg/m² για τους Κύκλους 2 έως 6. Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείτο από περίπου 28 ημέρες. Στην Κοόρτη 2 (σκέλος Γ), οι ασθενείς έλαβαν ζανουμπρουτινίμπη 160 mg δις ημερησίως μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Για την Κοόρτη 1, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) που αξιολογείται από την ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής αξιολόγησης (IRC). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης με βάση την αξιολόγηση της IRC.

Στην Κοόρτη 1, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για PFS ήταν 25,0 μήνες (εύρος: 0,0 έως 41,4). Το ποσοστό της PFS στους 24 μήνες ήταν 85,5% (95% ΔΕ: 80,1, 89,6) για τη ζανουμπρουτινίμπη και 69,5% (95% ΔΕ: 62,4, 75,5) για BR. Στην Κοόρτη 2, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για PFS ήταν 27,9 μήνες (εύρος: 1,0 έως 38,8) και το ποσοστό της PFS στους 24 μήνες 88,9% (95% ΔΕ: 81,3, 93,6). Το ORR που αξιολογήθηκε από την IRC στην Κοόρτη 2 ήταν 90,0% (95% ΔΕ: 82,8, 94,9). Ο διάμεσος χρόνος έως τη μερική ή μεγαλύτερη ανταπόκριση, όπως αξιολογήθηκε από την IRC, ήταν 2,89 μήνες (εύρος: 1,8, 14,2) και 2,86 μήνες (εύρος: 1,9, 13,9) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης της Κοόρτης 1 και της Κοόρτης 2, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την Κοόρτη 1 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της PFS και για τα δύο σκέλη της Κοόρτης 1 παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη SEQUOIA

Καταληκτικό σημείο	Κοόρτη 1* Ασθενείς χωρίς Del(17p)	
	Ζανουμπρουτινίμπη (N=241)	Βενδαμουστίνη + ΡΙτουξιμάμπη (N=238)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου [†]		
Αριθμός συμβάντων, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Εξέλιξη νόσου, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Θάνατος, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Διάμεση τιμή (95% ΔΕ), μήνες ^α	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Λόγος κινδύνου (95% ΔΕ) ^β	0,42 (0,28, 0,63)	
Τιμή P ^γ	<0,0001	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης [†] % (95% ΔΕ)	94,6% (91,0, 97,1)	85,3% (80,1, 89,5)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR+CrI+nPR+PR+PR-L, CR: πλήρης ανταπόκριση, CrI: πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση της αιμοποίησης, nPR: λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, PR-L: μερική ανταπόκριση με λεμφοκύττωμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, NE: μη εκτιμητέο, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την PFS ήταν 25,0 μήνες (95% ΔΕ: 24,6, 25,2).

* Ομάδα ανάλυσης ITT

[†] Αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής αξιολόγησης.

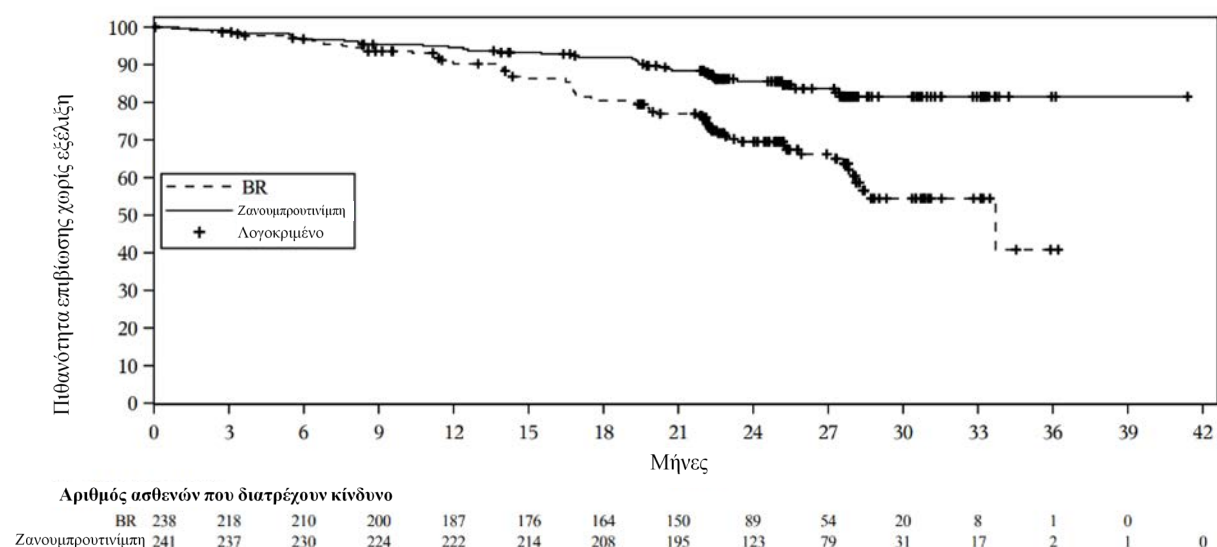
^α Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier.

^β Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox με βενδαμουστίνη + ριτουξιμάμπη ως ομάδα αναφοράς.

^γ Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

Σε επικαιροποιημένη ad hoc ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 33,5 μήνες για PFS, η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS παρέμεινε σύμφωνη με την κύρια ανάλυση με HR 0,33 (95% ΔΕ: 0,22 έως 0,48, περιγραφική τιμή P<0,0001) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης σε σχέση με το σκέλος BR. Δεν επιτεύχθηκε η διάμεση PFS στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και είχε διάρκεια 39,2 μήνες για το σκέλος BR. Στους 36 μήνες μετά την τυχαιοποίηση, το 83,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ζανουμπρουτινίμπη και το 55,1% που έλαβαν BR εκτιμάται ότι ήταν χωρίς εξέλιξη της νόσου και εν ζωή. Με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 35,8 μήνες, δεν επιτεύχθηκε η διάμεση OS για κανένα σκέλος, ενώ το εκτιμώμενο ποσοστό της OS στους 36 μήνες ήταν 90,9% (95% ΔΕ: 86,3 έως 94,0) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμπης και 89,5% (95% ΔΕ: 84,2 έως 93,1) στο σκέλος BR, αντίστοιχα.

Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier της αξιολογηθείσας από την IRC PFS στη μελέτη SEQUOIA Κοόρτη 1 (πληθυσμός ITT)



Μελέτη ALPINE (BGB-3111-305): Μια Φάσης 3, τυχαιοποιημένη μελέτη της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με την ιβρουτινίμη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική (R/R) ΧΛΛ

Η μελέτη ALPINE (BGB-3111-305) είναι μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, Φάσης 3, ελεγχόμενη με δραστική ουσία δοκιμή. Σε αυτήν εντάχθηκαν 652 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ μετά από τουλάχιστον μία προγενέστερη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ζανουμπρουτινίμη 160 mg από στόματος δις ημερησίως ή σε ιβρουτινίμη 420 mg από στόματος άπαξ ημερησίως και η χορήγηση συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικία (< 65 ετών έναντι ≥ 65 ετών), γεωγραφική περιοχή (Κίνα έναντι μη Κίνας), ανθεκτική κατάσταση (ναι ή όχι) και κατάσταση μετάλλαξης del(17p)/TP53 (παρούσα ή απύσα).

Τα δημογραφικά στοιχεία έναρξης και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας στην ομάδα ανάλυσης ITT και στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Στη ομάδα ανάλυσης ITT, η διάμεση ηλικία ήταν 67,0 έτη στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 68,0 έτη στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Η πλειονότητα των ασθενών και στα δύο σκέλη είχαν ECOG PS 0 ή 1 (97,9% στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης, 96,0% στο σκέλος της ιβρουτινίμης). Παρεμφερή δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά στην έναρξη παρατηρήθηκαν στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών συστηματικής θεραπείας είναι 1,0 στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης (εύρος: 1 έως 6) και 1,0 στο σκέλος της ιβρουτινίμης (εύρος: 1 έως 8) τόσο στην ομάδα ανάλυσης ITT όσο και στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με αναστολέα BTK αποκλείστηκαν από τη μελέτη 305 ενώ διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για τη ζανουμπρουτινίμη μετά από προγενέστερη θεραπεία με αναστολέα BCL 2.

Από τους 652 ασθενείς συνολικά, 327 κατανεμήθηκαν στη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, 325 στη μονοθεραπεία με ιβρουτινίμη. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 415 τυχαιοποιημένων ασθενών του πληθυσμού ITT. Από αυτούς, 207 τυχαιοποιήθηκαν στη μονοθεραπεία με ζανουμπρουτινίμη, 208 στη μονοθεραπεία με ιβρουτινίμη. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον

Πίνακα 8.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR, οριζόμενο ως μερική ή καλύτερη ανταπόκριση).

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του ORR στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η ζανουμπρουτινίμη επέδειξε μη κατωτερότητα (μονόπλευρο $p < 0,0001$) και ανωτερότητα (αμφίπλευρο $p = 0,0006$) ως προς την ιβρουτινίμη στο οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή. Η ανταπόκριση, όπως καθορίστηκε από την IRC, επέδειξε επίσης μη κατωτερότητα της ζανουμπρουτινίμης ως προς την ιβρουτινίμη (μονόπλευρο $p < 0,0001$). Στην τελική ανάλυση του ORR, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή συνεχίζει να είναι υψηλότερο (79,5% έναντι 71,1%) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της ιβρουτινίμης (περιγραφικό $p = 0,0133$). Το ORR που καθορίστηκε από την IRC ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης σε σύγκριση με το σκέλος της ιβρουτινίμης, επιδεικνύοντας ανωτερότητα (80,4% έναντι 72,9%, αντίστοιχα, αμφίπλευρο $p = 0,0264$).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ALPINE (προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση των πρώτων 415 τυχαιοποιημένων ασθενών) κατόπιν αξιολόγησης από τον ερευνητή (οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και από την IRC

	Αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (οριζόμενο στο πρωτόκολλο πρωτεύον καταληκτικό σημείο)		Αξιολογήθηκε από την IRC	
Καταληκτικό σημείο	Ζανουμπρουτινίμη (N=207)	Ιβρουτινίμη (N=208)	Ζανουμπρουτινίμη (N=207)	Ιβρουτινίμη (N=208)
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης [§] n (%) (95% ΔΕ)	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)
Ποσοστό ανταπόκρισης ^α (95% ΔΕ)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Μη κατωτερότητα ^β	Μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$		Μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$	
Ανωτερότητα ^γ	Αμφίπλευρη τιμή $p 0,0006$		Αμφίπλευρη τιμή $p 0,0121$	
Διάρκεια ανταπόκρισης ^δ : ποσοστό χωρίς συμβάντα σε διάστημα 12 μηνών % (95% ΔΕ)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR + CRi + nPR + PR, CR: πλήρης ανταπόκριση, CRi: πλήρης ανταπόκριση με ατελή αποκατάσταση της αιμοποίησης, nPR: λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή, δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης στην ενδιάμεση ανάλυση, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της μελέτης ήταν 15,31 μήνες (εύρος: 0,1, 23,1) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 15,43 μήνες (εύρος: 0,1, 26,0) στο σκέλος της ιβρουτινίμης.

[§] Ο έλεγχος υπόθεσης για τη μη κατωτερότητα του ORR στην ενδιάμεση ανάλυση βασίζεται στους 415 πρώτους τυχαιοποιημένους ασθενείς μόνο με μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας 0.005.

^α Ποσοστό ανταπόκρισης: ο εκτιμώμενος λόγος του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης προς το αντίστοιχο στο σκέλος της ιβρουτινίμης.

^β Στρωματοποιημένη δοκιμασία κατά του ποσοστού μηδενικής ανταπόκρισης 0,8558.

^γ Στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel.

^δ Εκτίμηση Kaplan-Meier.

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή στην ενδιάμεση ανάλυση του ORR στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, ήταν 5,59 μήνες (εύρος: 2,7, 14,1) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 5,65 μήνες (εύρος: 2,8, 16,7) στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Τα αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν από την IRC ήταν συμβατά (5,55 μήνες έναντι 5,63 μηνών στα σκέλη ζανουμπρουτινίμης και ιβρουτινίμης, αντίστοιχα). Στην τελική ανάλυση του ORR και στους 652 τυχαιοποιημένους ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση παρέμεινε αμετάβλητος (5,59 μήνες έναντι 5,65 μηνών, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 5,52 μήνες έναντι 5,62 μηνών, όπως αξιολογήθηκε από την IRC στα σκέλη ζανουμπρουτινίμης και ιβρουτινίμης, αντίστοιχα).

Στους ασθενείς με μετάλλαξη del(17p) στους πρώτους 415 τυχαιοποιημένους ασθενείς, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν 83,3% (95% ΔΕ 62,5, 95,3, 20 από τους 24 ασθενείς) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 53,8% (95% ΔΕ 33,4, 73,4, 14 από τους 26 ασθενείς) στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Με βάση την αξιολόγηση της IRC, το ORR ήταν 79,2% (95% ΔΕ 57,8, 92,9, 19 από τους 24 ασθενείς) στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 61,5% (95% ΔΕ 40,6, 79,8, 16 από τους 26 ασθενείς) στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Στην τελική ανάλυση του ORR και στους 652 τυχαιοποιημένους ασθενείς, το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ήταν 86,7% [95% ΔΕ 73,2, 94,9, 39 από τους 45 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 56,0% [95% ΔΕ 41,3, 70,0, 28 από τους 50 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ιβρουτινίμης. Με βάση την αξιολόγηση της IRC, το ORR ήταν 86,7% [95% ΔΕ 73,2, 94,9, 39 από τους 45 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ζανουμπρουτινίμης και 64,0% [95% ΔΕ 49,2, 77,1, 32 από τους 50 ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)] στο σκέλος της ιβρουτινίμης.

Συνολικά εντάχθηκαν 652 ασθενείς στο προκαθορισμένο χρονικό σημείο της τελικής ανάλυσης της PFS (ημερομηνία αποκοπής: 8 Αυγούστου 2022). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της PFS ήταν 28,1 μήνες όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και 30,7 μήνες όπως αξιολογήθηκε από την IRC. Η ζανουμπρουτινίμη επέδειξε ανωτερότητα στην PFS έναντι της ιβρουτινίμης όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή και την IRC. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την PFS παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και ένα διάγραμμα Kaplan Meyer όπως αξιολογήθηκε από την IRC παρέχεται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη ALPINE (προκαθορισμένη τελική ανάλυση της PFS στο σύνολο των 652 τυχαιοποιημένων ασθενών) σύμφωνα με την αξιολόγηση του Ερευνητή και της IRC (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)

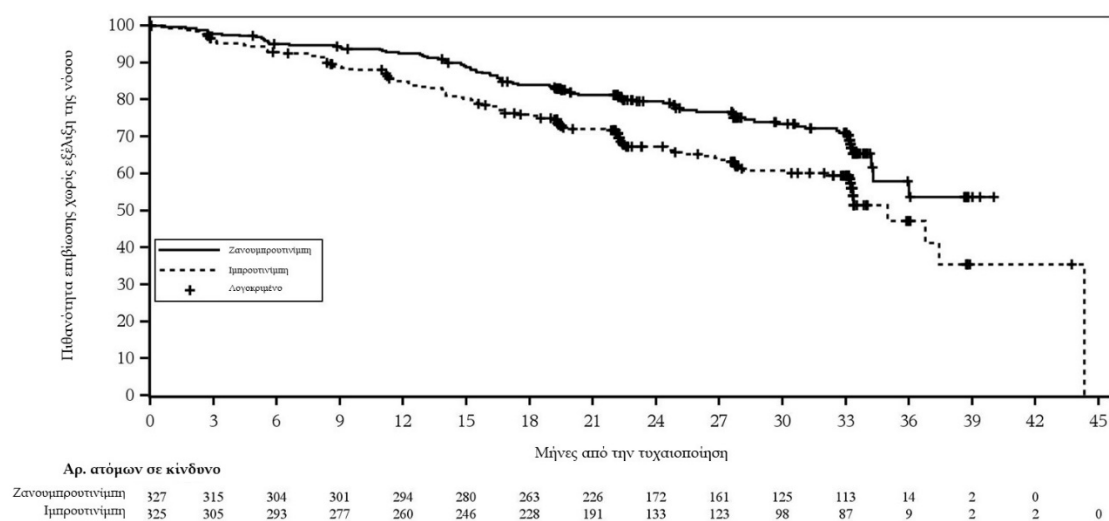
Καταληκτικό σημείο	Αξιολόγηση ερευνητή		Ανεξάρτητη αξιολόγηση*	
	Ζανουμπρουτινίμη (N=327)	Ιβρουτινίμη (N=325)	Ζανουμπρουτινίμη (N=327)	Ιβρουτινίμη (N=325)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
Συμβάντα, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Λόγος κινδύνου ^α (95% CI)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
Αμφίπλευρη τιμή p ^β	0,0024		0,0024	

* Από ανεξάρτητη επιτροπή κεντρικής εξέτασης.

^α Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης του Cox με ιβρουτινίμη ως ομάδα αναφοράς.

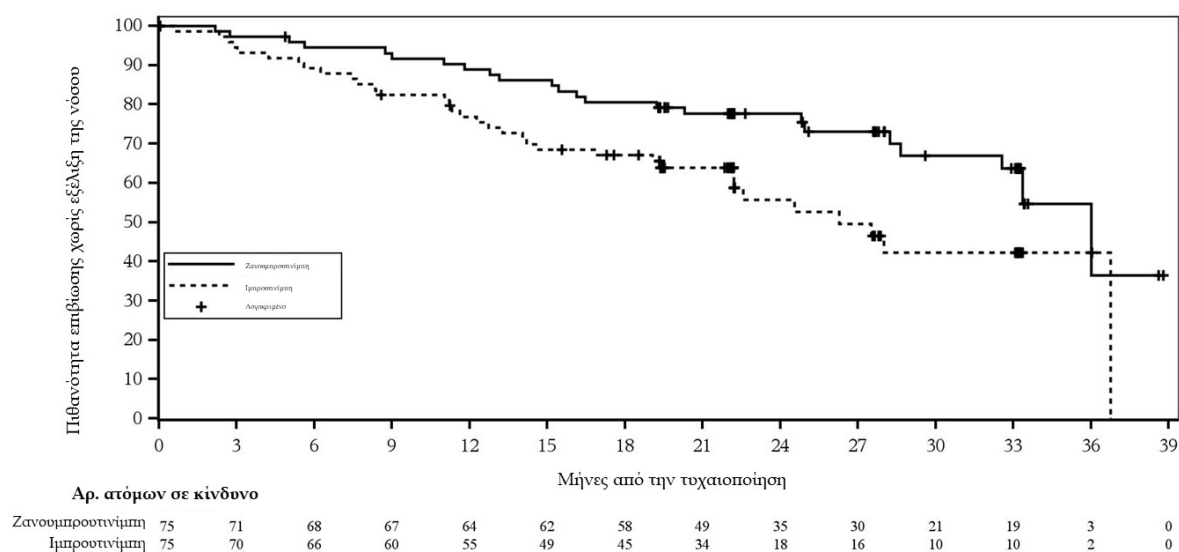
^β Με βάση μια στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

Εικόνα 2: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT) (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)



Στους ασθενείς με μετάλλαξη del(17p)/TP53, ο λόγος κινδύνου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν 0,53 (95% CI 0,31, 0,88). Βάσει του ανεξάρτητου ελέγχου, ο λόγος κινδύνου ήταν 0,52 (95% CI 0,30, 0,88) (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου για τους ασθενείς με Del 17P ή TP53 (ITT) (ημερομηνία αποκοπής 8 Αυγούστου 2022)



Με εκτιμώμενη διάμεση παρακολούθηση 32,8 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επετεύχθη σε οποιοδήποτε σκέλος με το 17% των ασθενών να παρουσιάζει συμβάν.

Ασθενείς με οζώδες λέμφωμα (ΟΛ)

Η αποτελεσματικότητα της ζανουμπρουτινίμης σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη έναντι της ομπινουτουζουμάμπης αξιολογήθηκε στη μελέτη ROSEWOOD (BGB-3111-212), μια φάσης 2 τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη. Συνολικά, εντάχθηκαν 217 ασθενείς με υποτροπιάζον (ορίζεται από την εξέλιξη της νόσου μετά την ολοκλήρωση της πιο πρόσφατης θεραπείας) ή ανθεκτικό (ορίζεται ως μη επίτευξη CR ή PR στην πιο πρόσφατη θεραπεία) οζώδες

λέμφωμα (ΟΛ) Βαθμών 1-3α, οι οποίοι είχαν λάβει κατά το παρελθόν τουλάχιστον δύο προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων ενός αντισώματος αντι-CD20 και κατάλληλης θεραπείας συνδυασμού με αλκυλιωτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε ζανουμπρουτινίμη 160 mg δύο φορές ημερησίως από το στόματος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα, σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμη 1000 mg ενδοφλεβίως (Σκέλος Α) είτε ομπινουτουζουμάμη ως μονοθεραπεία (Σκέλος Β). Η ομπινουτουζουμάμη χορηγήθηκε τις Ημέρες 1, 8 και 15 του πρώτου κύκλου και, στη συνέχεια, την Ημέρα 1 των κύκλων 2 έως 6. Κάθε κύκλος είχε διάρκεια 28 ημερών. Οι ασθενείς έλαβαν προαιρετική θεραπεία συντήρησης με ομπινουτουζουμάμη, μία έγχυση ανά δύο κύκλους, με μέγιστο αριθμό τις 20 δόσεις.

Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της ομπινουτουζουμάμης επιτράπηκε να μεταβούν στο άλλο σκέλος και να λάβουν τον συνδυασμό ζανουμπρουτινίμης συν ομπινουτουζουμάμη σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου ή απουσίας ανταπόκρισης (ορίζεται με βάση τη σταθερή νόσο ως βέλτιστη ανταπόκριση) μετά από 12 κύκλους.

Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας (2 ή 3 έναντι >3), ανθεκτική κατάσταση στη ριτουξιμάμη (ναι ή όχι) και γεωγραφική περιοχή (Κίνα έναντι άλλων χωρών).

Τα δημογραφικά στοιχεία έναρξης και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα μεταξύ του σκέλους συνδυασμού ζανουμπρουτινίμης και του σκέλους μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη στους 217 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 31 έως 88), το 49,8% ήταν άνδρες και το 64,1% ήταν λευκοί. Οι περισσότεροι (97,2%) ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG στην έναρξη 0 ή 1.

Κατά τη διαλογή, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν νόσο σταδίου III ή IV κατά Ann Arbor (179 ασθενείς [82,5%]). Ογδόντα οκτώ ασθενείς (40,6%) είχαν ογκώδη νόσο (ορίζεται ως ≥ 1 βλάβη-στόχος κατά την έναρξη με διάμετρο ≥ 5 cm). Εκατόν είκοσι τρεις ασθενείς (56,7%) πληρούσαν τα κριτήρια GELF.

Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών ήταν 3 γραμμές (εύρος: 2 έως 11 γραμμές). Και οι 217 ασθενείς έλαβαν ≥ 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας που περιείχε θεραπεία με ριτουξιμάμη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), ενώ οι 59 από τους 217 ασθενείς (27,2%) έλαβαν >3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Από τους 217 ασθενείς, οι 114 (52,5%) είχαν ανθεκτικότητα στη ριτουξιμάμη (ορίζεται ως μη ανταπόκριση ή εξέλιξη κατά τη χορήγηση τυχόν προηγούμενου σχήματος που περιείχε ριτουξιμάμη [μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία] ή εξέλιξη εντός 6 μηνών από την τελευταία δόση ριτουξιμάμης, σε πλαίσιο θεραπείας επαγωγής ή θεραπείας συντήρησης). Δώδεκα (5,5%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ομπινουτουζουμάμη.

Από τους συνολικά 217 ασθενείς, 145 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος συνδυασμού με ζανουμπρουτινίμη και 72 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης παρουσιάζεται στον Πίνακα 10. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στη ζανουμπρουτινίμη ήταν 12,4 μήνες κατά την ημερομηνία αποκοπής της συλλογής δεδομένων στις 31 Δεκεμβρίου 2024.

Από τους 72 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη, οι 36 μετέβησαν στη θεραπεία συνδυασμού.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ορίζεται ως μερική ή πλήρης ανταπόκριση) όπως καθορίζεται βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου με χρήση της Ταξινόμησης Lugano για το λέμφωμα μη Hodgkin (NHL). Στα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν η διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και στην Εικόνα 4

Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT) (μελέτη ROSEWOOD)

	Ζανουμπρουτινίμπη + Ομπινουτουζουμάμπη (N=145) n (%)	Ομπινουτουζουμάμπη (N=72) n (%)	Ζανουμπρουτινίμπη + Ομπινουτουζουμάμπη (N=145) n (%)	Ομπινουτουζουμάμπη (N=72) n (%)
Ημερομηνία αποκοπής συλλογής δεδομένων	31ΔΕΚ2024		25ΙΟΥΝ2022	
Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης (μήνες)	36,83	31,52	20,21	20,40
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης, n (%) (95% ΔΕ^α)	102 (70,3) (62,2, 77,6)	32 (44,4) (32,7, 56,6)	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
Τιμή p^β	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)				
Διάμεση τιμή (95% ΔΕ)^γ	32,9 (19,6, 43,1)	14,0 (9,2, 26,5)	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (μήνες)				
Διάμεση τιμή (95% ΔΕ)^γ	22,1 (16,1, 34,0)	10,3 (6,5, 13,8)	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης: CR + PR, CR: πλήρης ανταπόκριση, PR: μερική ανταπόκριση

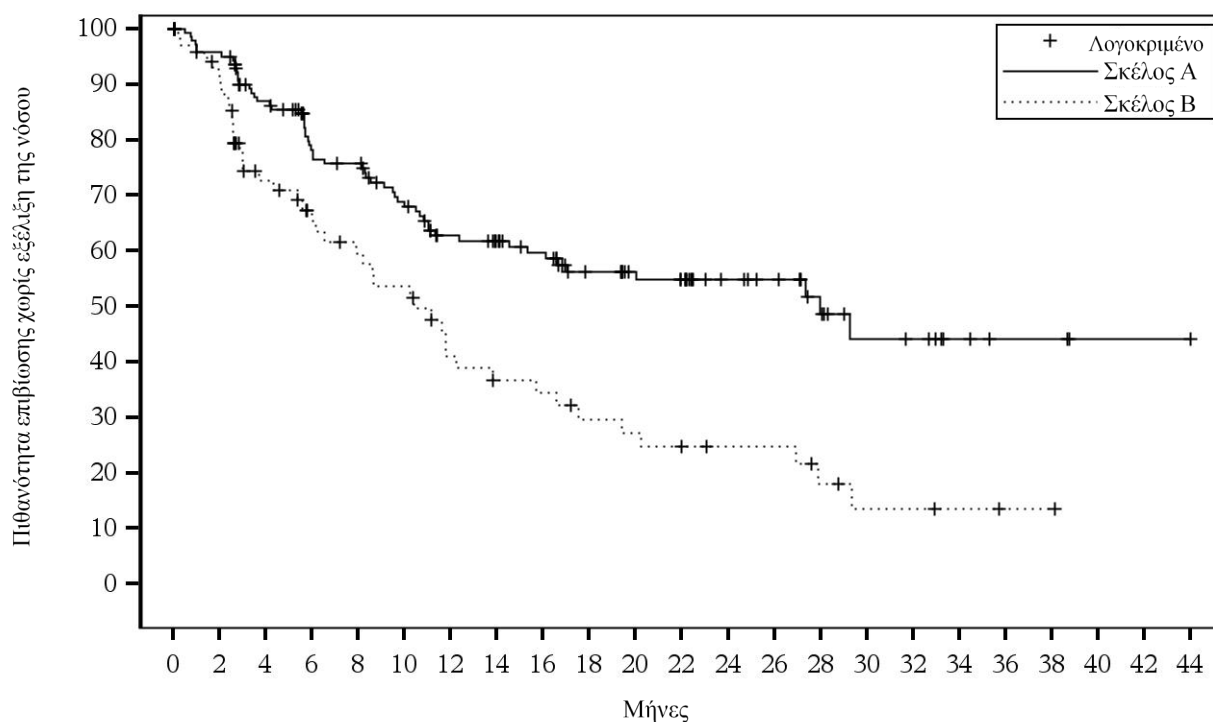
^α Η εκτίμηση γίνεται με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson.

^β Στρωματοποιημένη μέθοδος Cochran-Mantel-Haenszel ανά ανθεκτική κατάσταση στη ριτουξιμάμπη, αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας και γεωγραφική περιοχή ανά IRT.

^γ Η εκτίμηση των διάμεσων τιμών έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, η εκτίμηση των 95% ΔΕ έγινε με τη μέθοδο Brookmeyer και Crowley.

^δ Η εκτίμηση των ποσοστών DOR έγινε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, η εκτίμηση των 95% ΔΕ έγινε με τη χρήση του τύπου του Greenwood. Το DOR δεν υποβλήθηκε σε έλεγχο σφάλματος τύπου I και τα ΔΕ είναι ονομαστικά εκ φύσεως.

Εικόνα 4: Διάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει ανεξάρτητου κεντρικού ελέγχου (ITT)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο:

Σκέλος Α	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
Σκέλος Β	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	0		

Σκέλος Α, Ζανουμπρουτινίμη + Ομπινουτουζουμάμη· Σκέλος Β, Ομπινουτουζουμάμη

Συνολική επιβίωση

Έως τις 31 Δεκεμβρίου 2024, 51 ασθενείς (35,2%) στο σκέλος συνδυασμού και 33 ασθενείς (45,8%) στο σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη απεβίωσαν. Στους 18 μήνες, τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης ήταν 84,1% (95% ΔΕ: 76,6, 89,3) στο σκέλος συνδυασμού και 71,5% (95% ΔΕ: 59,0, 80,8) στο σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη. Η ανάλυση OS μπορεί να επηρεαστεί λόγω 36 ασθενών (50,0%) που μετέβησαν από το σκέλος της μονοθεραπείας με ομπινουτουζουμάμη στο σκέλος συνδυασμού.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BRUKINSA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του λεμφοπλασματοκυτταρικού λεμφώματος και για τη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Brukinsa διατίθεται ως σκληρά καψάκια (80 mg) και επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (160 mg). Μελέτες συγκριτικής βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας υπέδειξαν ότι υπό συνθήκες νηστείας η C_{max} είναι 1,2 φορές υψηλότερη και η AUC είναι βιοϊσοδύναμη για το σκεύασμα των δισκίων έναντι του σκευάσματος των καψακίων. Υπό συνθήκες σίτισης η C_{max} ήταν 1,5 έως 1,8 φορές υψηλότερη και η AUC 1,1 έως 1,2 φορές υψηλότερη για το σκεύασμα των δισκίων έναντι του σκευάσματος των καψακίων. Η σχέση έκθεσης-ασφάλειας έδειξε ότι η υψηλότερη έκθεση με το σκεύασμα των δισκίων δεν οδηγεί σε επιπρόσθετα ζητήματα ασφάλειας.

Η μέγιστη συγκέντρωση ζανουμπρουτινίμπης στο πλάσμα ($C_{\max}$) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα με την πάροδο του χρόνου (AUC) αυξάνονται αναλογικά σε εύρος δόσης από 40 mg έως 320 mg (0,13 έως 1 φορά τη συνιστώμενη συνολική ημερήσια δόση). Παρατηρήθηκε περιορισμένη συστηματική συσσώρευση ζανουμπρουτινίμπης έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μία εβδομάδα.

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) της ημερήσιας AUC της ζανουμπρουτινίμπης σε σταθερή κατάσταση είναι 2.099 (42%) ng h/mL μετά από 160 mg δύο φορές ημερησίως και 1.917 (59%) ng h/mL μετά από 320 mg μία φορά ημερησίως. Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) της $C_{\max}$ της ζανουμπρουτινίμπης σε σταθερή κατάσταση είναι 299 (56%) ng/mL μετά από 160 mg δύο φορές ημερησίως και 533 (55%) ng/mL μετά από 320 mg μία φορά ημερησίως.

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος $t_{\max}$ της ζανουμπρουτινίμπης είναι 2 ώρες. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην AUC ή τη $C_{\max}$ της ζανουμπρουτινίμπης μετά τη χορήγηση γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (περίπου 1.000 θερμίδες με το 50% της συνολικής περιεκτικότητας σε θερμίδες να προέρχεται από λίπος) σε υγιή άτομα.

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όρος (%CV) του φαινομένου όγκου κατανομής της ζανουμπρουτινίμπης σε σταθερή κατάσταση κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z/F) ήταν 522 L (71%). Η δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος της ζανουμπρουτινίμπης είναι περίπου 94% και η αναλογία αίματος προς πλάσμα ήταν 0,7-0,8.

Μεταβολισμός

Η ζανουμπρουτινίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450(CYP)3A.

Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της ζανουμπρουτινίμπης είναι περίπου 2 έως 4 ώρες μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση ζανουμπρουτινίμπης 160 mg ή 320 mg. Η γεωμετρική μέση (%CV) φαινόμενη από του στόματος κάθαρση (CL/F) της ζανουμπρουτινίμπης κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 128 (61%) L/h. Έπειτα από μία εφάπαξ ραδιοσημασμένη δόση ζανουμπρουτινίμπης των 320 mg σε υγιή άτομα, περίπου το 87% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (38% αμετάβλητα) και 8% στα ούρα (λιγότερο από 1% αμετάβλητο).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία (19 έως 90 ετών, μέση ηλικία $65 \pm 12,5$) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμπης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού (N=1291).

Φύλο

Το φύλο (872 άνδρες και 419 γυναίκες) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμπης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού.

Φυλή

Η φυλή (964 λευκή, 237 ασιατική, 30 μαύρη και 25 ταξινομούμενη ως άλλη) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμπης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος (36 έως 149 kg, μέσο βάρος 76,5±16,9 kg) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού (N=1291).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ζανουμπρουτινίμη υφίσταται ελάχιστη νεφρική αποβολή. Βάσει της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) ≥ 30 mL/min όπως εκτιμάται από την εξίσωση Cockcroft-Gault] δεν επηρέασε την έκθεση της ζανουμπρουτινίμης. Η ανάλυση βασίστηκε σε 362 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, 523 με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 303 με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, 11 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ένας με ESRD. Οι επιδράσεις της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCl < 30 mL/min) και της αιμοκάθαρσης στη φαρμακοκινητική της ζανουμπρουτινίμης δεν είναι γνωστές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική AUC της ζανουμπρουτινίμης αυξήθηκε κατά 11% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child-Pugh), κατά 21% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) και κατά 60% σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μη δεσμευμένη AUC της ζανουμπρουτινίμης αυξήθηκε κατά 23% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child-Pugh), κατά 43% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) και κατά 194% σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας Γ κατά Child-Pugh) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Παρατηρήθηκε σημαντικός συσχετισμός μεταξύ της βαθμολογίας κατά Child-Pugh, της αλβουμίνης ορού στην έναρξη, της χολερυθρίνης ορού στην έναρξη και του χρόνου προθρομβίνης στην έναρξη με τη μη δεσμευμένη AUC της ζανουμπρουτινίμης.

In vitro μελέτες

Ένζυμα CYP

Η ζανουμπρουτινίμη είναι ήπιος επαγωγέας του CYP2B6 και του CYP2C8. Η ζανουμπρουτινίμη δεν είναι επαγωγέας του CYP1A2.

Συγχρόρηση με υποστρώματα/αναστολείς μεταφοράς

Η ζανουμπρουτινίμη μπορεί να είναι υπόστρωμα του P-gp. Η ζανουμπρουτινίμη δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ή OATP1B3.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι η δυνητική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ της ζανουμπρουτινίμης και της ριτουξιμάμπης είναι χαμηλή και η ζανουμπρουτινίμη δεν μπορεί να παρέμβει στο επαγόμενο από αντισώματα αντι-CD20 φαινόμενο ADCC.

In vitro, *ex vivo* μελέτες και μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ζανουμπρουτινίμη δεν έχει καμία ή έχει ελάχιστη επίδραση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών και τον σχηματισμό θρόμβων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Τα γενικά τοξικολογικά προφίλ της ζανουμπρουτινίμης χαρακτηρίστηκαν με χορήγηση από το στόμα σε αρουραίους Sprague-Dawley για θεραπεία έως 6 μήνες και σε σκυλιά beagle για θεραπεία

έως 9 μήνες.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους με θεραπεία διάρκειας έως 6 μήνες, θνησιμότητα που σχετίζεται με το αντικείμενο της δοκιμασίας παρατηρήθηκε σε δόση των 1000 mg/kg/ημέρα (81x κλινική AUC) με ιστοπαθολογικά ευρήματα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Άλλα ευρήματα παρατηρήθηκαν κυρίως στο πάγκρεας (ατροφία, ινοπλασία, αιμορραγία ή/και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα) στις δόσεις ≥ 30 mg/kg/ημέρα (3x κλινική AUC), στο δέρμα γύρω από τη μύτη/το στόμα/τα μάτια (διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, διάβρωση/έλκος) από τη δόση των 300 mg/kg/ημέρα (16x κλινική AUC) και στον πνεύμονα (παρουσία μακροφάγων στον κυψελιδικό χώρο) στη δόση των 300 mg/kg/ημέρα. Το σύνολο αυτών των ευρημάτων ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα μετά από περίοδο ανάρρωσης 6 εβδομάδων, εξαιρουμένων των ευρημάτων στο πάγκρεας, τα οποία δεν θεωρήθηκαν κλινικά συναφή.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους με θεραπεία διάρκειας έως 9 μήνες, τα ευρήματα που σχετίζονται με το αντικείμενο της δοκιμασίας παρατηρήθηκαν κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα (μαλακά/υδαρή/βλεννώδη κόπρανα), στο δέρμα (εξάνθημα, ερυθρός αποχρωματισμός και πάχυνση/δημιουργία φολιδών) και στους λεμφαδένες του μεσεντερίου, της κάτω γνάθου και του εντέρου και στον σπλήνα (απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής των λεμφοζιδίων ή ερυθροφαγοκυττάρωση) σε δόσεις από 10 mg/kg/ημέρα (3x κλινική AUC) έως 100 mg/kg/ημέρα (18x κλινική AUC). Το σύνολο αυτών των ευρημάτων ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμα μετά από περίοδο ανάρρωσης 6 εβδομάδων.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη ζανουμπρουτινίμη.

Η ζανουμπρουτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε προσδιορισμό βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος σε προσδιορισμό χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε κύτταρα θηλαστικών (CHO), ούτε ήταν κλαστογόνος σε *in vivo* προσδιορισμό μικροπυρήνα του μυελού των οστών σε αρουραίους.

Αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα

Διεξήχθη μια μελέτη συνδυασμού γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους στις από του στόματος δόσεις της ζανουμπρουτινίμης 30, 100 και 300 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών, αλλά στην υψηλότερη δόση που τέθηκε σε δοκιμασία, παρατηρήθηκαν μορφολογικές ανωμαλίες στο σπέρμα και αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση. Η δόση των 100 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 13 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας στην εμβρυϊκή ανάπτυξη τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια. Η ζανουμπρουτινίμη χορηγήθηκε από του στόματος σε κυοφορούντες αρουραίους κατά την περίοδο οργανογένεσης σε δόσεις των 30, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Δυσπλασίες στην καρδιά (καρδιές 2 ή 3 θαλάμων με επίπτωση 0,3%-1,5%) παρατηρήθηκαν σε όλα τα επίπεδα δόσης απουσία μητρικής τοξικότητας. Η δόση των 30 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

Η χορήγηση ζανουμπρουτινίμης σε κυοφορούντα κουνέλια κατά την περίοδο οργανογένεσης σε δόσεις των 30, 70 και 150 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια μετά την εμφύτευση στην υψηλότερη δόση. Η δόση των 70 mg/kg είναι περίπου 25 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση και συσχετίστηκε με μητρική τοξικότητα.

Σε μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας πριν και μετά από τον τοκετό, η ζανουμπρουτινίμη χορηγήθηκε από του στόματος σε αρουραίους σε δόσεις των 30, 75 και 150 mg/kg/ημέρα από την εμφύτευση έως τον απογαλακτισμό. Οι απόγονοι των ομάδων μεσαίας και υψηλής δόσης είχαν μειωμένο σωματικό βάρος πριν από τον απογαλακτισμό και όλες οι ομάδες δόσεων είχαν ανεπιθύμητα οφθαλμικά ευρήματα (π.χ. καταρράκτη, εξόφθαλμο). Η δόση των 30 mg/kg/ημέρα είναι περίπου 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη θεραπευτική έκθεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Λαουρυλοθεικό νάτριο (E487)
Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου
Ποβιδόνη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη
Λάκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133)
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη με 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch

Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, Κάτω Χώρες

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην δικτυακή πύλη του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ζανουμπρουτινίμης σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό (R/R) MZL, ο ΚΑΚ θα υποβάλει την τελική έκθεση της μελέτης της μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας (PAES): Μελέτη BGB-3111-308: Μια παγκόσμια, πολυκεντρική, φάσης 3, ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη της ζανουμπρουτινίμης συν ριτουξιμάμπη έναντι της λεναλιδομίδης συν	Έως το 4 ^ο τρίμηνο του 2028

ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα οριακής ζώνης (NCT05100862).	
---	--

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΑΨΑΚΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 80 mg σκληρά καψάκια
ζανουμπρουτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg ζανουμπρουτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

BRUKINSA

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ ΚΑΨΑΚΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 80 mg σκληρά καψάκια
ζανουμπρουτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg ζανουμπρουτινίμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
120 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΔΙΣΚΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ζανουμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ζανουμπρουτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

BRUKINSA

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΗ ΔΙΣΚΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BRUKINSA 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ζανουμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ζανουμπρουτινίμης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1576/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

BRUKINSA 80 mg σκληρά καψάκια ζανουμπρουτινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το BRUKINSA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BRUKINSA
3. Πώς να πάρετε το BRUKINSA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BRUKINSA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BRUKINSA και ποια είναι η χρήση του

Το BRUKINSA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ζανουμπρουτινίμπη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται αναστολείς της πρωτεΐνης κινάση. Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μια πρωτεΐνη στο σώμα που βοηθά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Αναστέλλοντας αυτήν την πρωτεΐνη, το BRUKINSA μειώνει τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων και επιβραδύνει την επιδείνωση του καρκίνου.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μακροσφαιριναιμίας του Waldenström (η οποία είναι επίσης γνωστή ως λεμφοπλασματικό λέμφωμα), ενός καρκίνου που προσβάλλει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται B λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε παράγουν υπερβολική ποσότητα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται IgM.

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται όταν η ασθένεια έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν συνιστάται χημειοθεραπεία μαζί με αντίσωμα.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του λεμφώματος οριακής ζώνης. Πρόκειται για ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει επίσης τα B λεμφοκύτταρα ή τα B κύτταρα. Στο λέμφωμα οριακής ζώνης, τα μη φυσιολογικά B κύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για πολύ μεγάλο διάστημα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διόγκωση των οργάνων που αποτελούν μέρος της φυσικής άμυνας του σώματος, όπως των λεμφαδένων και του σπλήνα. Τα μη φυσιολογικά B κύτταρα μπορεί να επηρεάσουν, επίσης, διάφορα όργανα, όπως το στομάχι, τους σιελογόνους αδένες, τον θυρεοειδή, τα μάτια, τους πνεύμονες, τον μυελό των οστών και το αίμα. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πυρετό, απώλεια βάρους, κόπωση και νυχτερινές εφιδρώσεις, καθώς επίσης και συμπτώματα που

εξαρτώνται από το σημείο εμφάνισης του λεμφώματος. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κατά την επανεμφάνιση της νόσου ή όταν η θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ), ενός άλλου τύπου καρκίνου που επηρεάζει τα Β κύτταρα και προσβάλλει τους λεμφαδένες. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προγενέστερη θεραπεία για τη ΧΛΛ ή όταν επανεμφανίζεται η νόσος ή δεν υπάρχει ανταπόκριση στην προγενέστερη θεραπεία.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του οξώδους λεμφώματος (ΟΛ). Το ΟΛ είναι καρκίνος βραδείας εξέλιξης που προσβάλλει τα Β λεμφοκύτταρα. Όταν έχετε ΟΛ, πάρα πολλά από αυτά τα Β λεμφοκύτταρα συγκεντρώνονται στους λεμφαδένες, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών σας. Το BRUKINSA λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ομπινουτουζουμάμπη» όταν επανέρχεται η νόσος ή όταν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν δεν ήταν αποτελεσματικά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BRUKINSA

Μην πάρετε το BRUKINSA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ζανουμπρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το BRUKINSA:

- εάν είχατε ποτέ ασυνήθιστους μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε φάρμακα ή συμπληρώματα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και BRUKINSA»). Εάν υποβλήθήκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε BRUKINSA για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή την οδοντιατρική σας επέμβαση
- εάν έχετε ακανόνιστο καρδιακό παλμό ή έχετε ιστορικό ακανόνιστου καρδιακού παλμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ή εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, ίλιγγο, λιποθυμία ή σχεδόν λιποθυμία, πόνο στο στήθος ή πρήξιμο στα πόδια
- εάν έχετε ποτέ ενημερωθεί ότι διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Μπορεί να παρουσιάσετε ιογενείς, βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BRUKINSA με τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα: πυρετό, ρίγη, αδυναμία, σύγχυση, σωματικά άλγη, συμπτώματα κρύου ή γρίπης, κούραση ή λαχάνιασμα, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος).
- εάν είχατε ποτέ ή θα μπορούσατε να πάσχετε από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το BRUKINSA θα μπορούσε να ενεργοποιήσει ξανά την ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς θα ελεγχθούν προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- εάν υποβλήθήκατε πρόσφατα σε κάποια χειρουργική επέμβαση, ειδικά εάν μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο απορρόφησης τροφής ή φαρμάκων από το στομάχι ή το έντερο
- εάν είχατε πρόσφατα χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων, αντιφλεγμονωδών κυττάρων ή αιμοπεταλίων στο αίμα σας
- εάν είχατε άλλα καρκινώματα στο παρελθόν συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος (π.χ. βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα). Να χρησιμοποιείτε μέσα αντιηλιακής προστασίας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ελεγχοι και εξετάσεις πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν λεμφοκυττάρωση, αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) στο αίμα σας τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Αυτό είναι αναμενόμενο και μπορεί να διαρκέσει μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο καρκίνος του αίματός σας επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τις αναλύσεις αίματος πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε σπάνιες περιπτώσεις ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει άλλο φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας για το τι σημαίνουν τα αποτελέσματα των εξετάσεών σας.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Εμφανίστηκαν ασυνήθιστα επίπεδα χημικών στο αίμα που προκλήθηκαν από την ταχεία αποικοδόμηση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και, μερικές φορές, ακόμα και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη νεφρική λειτουργία, σε μη φυσιολογικό σφυγμό ή σε επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας μπορεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει το TLS.

Παιδιά και έφηβοι

Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή είναι άπιθανο να είναι αποτελεσματικό.

Άλλα φάρμακα και BRUKINSA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει επειδή το BRUKINSA μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του BRUKINSA.

Το BRUKINSA μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτά περιλαμβάνονται φάρμακα όπως:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ όπως ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη,
- αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη, ηπαρίνη και άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ή την πρόληψη των θρόμβων αίματος,
- συμπληρώματα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ιχθυέλαιο, βιταμίνη Ε ή λιναρόσπορος.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το BRUKINSA.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα – Οι επιδράσεις του BRUKINSA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν λαμβάνετε το BRUKINSA μαζί με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων– σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ναφκιλλίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις– φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- φάρμακα για λοίμωξη από HIV – εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία - απρεπιτάντη
- φάρμακα για την κατάθλιψη – φλουβοξαμίνη, βαλσαμόχορτο
- φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς της κινάσης για τη θεραπεία άλλων καρκίνων – ιματινίμπη
- φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση ή πόνο στον θώρακα – μποςεντάνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη

- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – διγοξίνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη
- φάρμακα για την πρόληψη των σπασμών, τη θεραπεία της επιληψίας ή για την αντιμετώπιση μιας επώδυνης πάθησης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου – καρβαμαζεπίνη, μεφαιντοΐνη, φαιντοΐνη
- φάρμακα για τις ημικρανίες και τις αθροιστικές κεφαλαλγίες – διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη
- φάρμακα για ακραία υπνηλία και άλλα προβλήματα ύπνου - μοδαφινίλη
- φάρμακα για ψύχωση και διαταραχή Tourette disorder - πιμοζίδη
- αναισθητικά φάρμακα – αλφεντανίλη, φεντανύλη
- φάρμακα που ονομάζονται ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες – κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους

BRUKINSA με τροφή

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν καταναλώσετε γκρέιπφρουτ ή νεράντζια (πικρά πορτοκάλια) διότι αυξάνουν την ποσότητα του BRUKINSA στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Μη μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό αν το BRUKINSA θα βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BRUKINSA και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Πρέπει να χρησιμοποιείται αντισυλληπτική μέθοδος αποκλεισμού (π.χ. προφυλακτικά) με ορμονικά αντισυλληπτικά όπως αντισυλληπτικά χάπια ή προϊόντα.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το BRUKINSA μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά τη λήψη του BRUKINSA, που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά τη λήψη του BRUKINSA, δεν πρέπει να οδηγήσετε ούτε να χειριστείτε μηχανήματα.

Το BRUKINSA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το BRUKINSA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 320 mg (4 καψάκια) κάθε ημέρα, είτε ως 4 καψάκια μία φορά την ημέρα είτε 2 καψάκια το πρωί και 2 το βράδυ.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση.

Παίρνετε τα καψάκια από το στόμα με ένα ποτήρι νερό με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Το BRUKINSA λειτουργεί καλύτερα όταν καταπίνεται ολόκληρο. Συνεπώς, καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα. Μην ανοίγετε, σπάζετε ή μασάτε τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BRUKINSA από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BRUKINSA από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό. Πάρτε μαζί σας μια συσκευασία με καψάκια και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το BRUKINSA

Εάν παραλείψετε μια δόση, να την πάρετε την επόμενη φορά που έχει προγραμματιστεί και να επιστρέψετε στο κανονικό πρόγραμμα. Αν λαμβάνετε BRUKINSA μία φορά την ημέρα, πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα. Αν λαμβάνετε το φάρμακο δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ και ξεχάσετε να το πάρετε το πρωί, πάρτε την επόμενη δόση σας το βράδυ. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε. Εάν δεν είστε σίγουροι, συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε θα πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το BRUKINSA

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός και εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το BRUKINSA και ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ανάγλυφο εξάνθημα με κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού – μπορεί να έχετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή, συχνή και επώδυνη ούρηση – αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), πνευμονία ή ουρολοίμωξη.
- μώλωπες ή αυξημένη τάση για μώλωπες, θλάσεις
- αιμορραγία
- πόνος στους μύες και στα οστά
- δερματικό εξάνθημα
- διάρροια: ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει υποκατάστατο υγρών και νατρίου ή άλλο φάρμακο
- βήχας
- κόπωση
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- δυσκοιλιότητα
- ζάλη
- αίμα στα ούρα
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BRUKINSA για να ελέγξει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας.

Συχνές (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- ρινορραγία
- φαγούρα του δέρματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού)
- μικρές αιμορραγικές κηλίδες κάτω από το δέρμα
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός, έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, ζάλη, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- αδυναμία
- χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα):

- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B (αν είχατε παρουσιάσει ηπατίτιδα B, μπορεί να επανέλθει)
- αιμορραγία από το έντερο (αίμα στα κόπρανα)
- εμφανίστηκαν ασυνήθιστα επίπεδα χημικών στο αίμα που προκλήθηκαν από την ταχεία αποικοδόμηση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και, μερικές φορές, ακόμα και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)

Μη γνωστές:

- Ερυθρότητα και ξεφλούδισμα του δέρματος σε μεγάλη επιφάνεια του σώματος, που μπορεί να παρουσιάζει κνησμό ή να είναι επώδυνο (γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BRUKINSA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BRUKINSA

- Η δραστική ουσία είναι η ζανουμπρουτινίμη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 80 mg ζανουμπρουτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - περιεχόμενα καψακίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατρίουχος

- διασταυρούμενη, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487), άνυδρο κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το BRUKINSA περιέχει νάτριο»).
- κέλυφος καψακίου: ζελατίνη και τιτανίου διοξείδιο (E171)
 - μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας (E904), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

Εμφάνιση του BRUKINSA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BRUKINSA είναι λευκό έως υπόλευκο σκληρό καψάκιο, που φέρει την ένδειξη «ZANU 80» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά. Τα καψάκια παρέχονται σε πλαστική φιάλη με πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 120 σκληρά καψάκια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

Παρασκευαστής

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Κάτω Χώρες

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Malta

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Nederland

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

España

BeOne Medicines ESP, S.L.U.
Tel: 9000 31 090

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeOne Medicines Italy S.r.l
Tel: 800 588 525

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal

BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

BRUKINSA 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ζανουμπρουτινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το BRUKINSA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BRUKINSA
3. Πώς να πάρετε το BRUKINSA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BRUKINSA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BRUKINSA και ποια είναι η χρήση του

Το BRUKINSA είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ζανουμπρουτινίμπη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται αναστολείς της πρωτεΐνης κινάση. Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μια πρωτεΐνη στο σώμα που βοηθά τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Αναστέλλοντας αυτήν την πρωτεΐνη, το BRUKINSA μειώνει τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων και επιβραδύνει την επιδείνωση του καρκίνου.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μακροσφαιριναιμίας του Waldenström (η οποία είναι επίσης γνωστή ως λεμφοπλασματικό λέμφωμα), ενός καρκίνου που προσβάλλει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται B λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε παράγουν υπερβολική ποσότητα μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται IgM.

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται όταν η ασθένεια έχει επανέλθει ή δεν έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία ή σε ασθενείς για τους οποίους δεν συνιστάται χημειοθεραπεία μαζί με αντίσωμα.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του λεμφώματος οριακής ζώνης. Πρόκειται για ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει επίσης τα B λεμφοκύτταρα ή τα B κύτταρα. Στο λέμφωμα οριακής ζώνης, τα μη φυσιολογικά B κύτταρα πολλαπλασιάζονται υπερβολικά γρήγορα και ζουν για πολύ μεγάλο διάστημα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει διόγκωση των οργάνων που αποτελούν μέρος της φυσικής άμυνας του σώματος, όπως των λεμφαδένων και του σπλήνα. Τα μη φυσιολογικά B κύτταρα μπορεί να επηρεάσουν, επίσης, διάφορα όργανα, όπως το στομάχι, τους σιελογόνους αδένες, τον θυρεοειδή, τα μάτια, τους πνεύμονες, τον μυελό των οστών και το αίμα. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν πυρετό, απώλεια βάρους, κόπωση και νυχτερινές εφιδρώσεις, καθώς επίσης και συμπτώματα που

εξαρτώνται από το σημείο εμφάνισης του λεμφώματος. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κατά την επανεμφάνιση της νόσου ή όταν η θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματική.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ), ενός άλλου τύπου καρκίνου που επηρεάζει τα Β κύτταρα και προσβάλλει τους λεμφαδένες. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προγενέστερη θεραπεία για τη ΧΛΛ ή όταν επανεμφανίζεται η νόσος ή δεν υπάρχει ανταπόκριση στην προγενέστερη θεραπεία.

Το BRUKINSA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του οξώδους λεμφώματος (ΟΛ). Το ΟΛ είναι καρκίνος βραδείας εξέλιξης που προσβάλλει τα Β λεμφοκύτταρα. Όταν έχετε ΟΛ, πάρα πολλά από αυτά τα Β λεμφοκύτταρα συγκεντρώνονται στους λεμφαδένες, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών σας. Το BRUKINSA λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται «ομπινουτουζουμάμπη» όταν επανέρχεται η νόσος ή όταν τα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν δεν είναι αποτελεσματικά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το BRUKINSA

Μην πάρετε το BRUKINSA

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ζανουμπρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το BRUKINSA:

- εάν είχατε ποτέ ασυνήθιστους μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε φάρμακα ή συμπληρώματα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και BRUKINSA»). Εάν υποβλήθήκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή σκοπεύετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε να παίρνετε BRUKINSA για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (3 έως 7 ημέρες) πριν και μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή την οδοντιατρική σας επέμβαση
- εάν έχετε ακανόνιστο καρδιακό παλμό ή έχετε ιστορικό ακανόνιστου καρδιακού παλμού ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ή εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: δύσπνοια, αδυναμία, ζάλη, ίλιγγο, λιποθυμία ή σχεδόν λιποθυμία, πόνο στο στήθος ή πρήξιμο στα πόδια
- εάν έχετε ποτέ ενημερωθεί ότι διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Μπορεί να παρουσιάσετε ιογενείς, βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BRUKINSA με τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα: πυρετό, ρίγη, αδυναμία, σύγχυση, σωματικά άλγη, συμπτώματα κρύου ή γρίπης, κούραση ή λαχάνιασμα, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος).
- εάν είχατε ποτέ ή θα μπορούσατε να πάσχετε από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το BRUKINSA θα μπορούσε να ενεργοποιήσει ξανά την ηπατίτιδα Β. Οι ασθενείς θα ελεγχθούν προσεκτικά από τον γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- εάν υποβλήθήκατε πρόσφατα σε κάποια χειρουργική επέμβαση, ειδικά εάν μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο απορρόφησης τροφής ή φαρμάκων από το στομάχι ή το έντερο
- εάν είχατε πρόσφατα χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων, αντιφλεγμονωδών κυττάρων ή αιμοπεταλίων στο αίμα σας
- εάν είχατε άλλα καρκινώματα στο παρελθόν συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος (π.χ. βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα). Να χρησιμοποιείτε μέσα αντιηλιακής προστασίας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ελεγχοι και εξετάσεις πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να δείξουν λεμφοκυττάρωση, αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα) στο αίμα σας τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Αυτό είναι αναμενόμενο και μπορεί να διαρκέσει μερικούς μήνες. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο καρκίνος του αίματός σας επιδεινώνεται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τις αναλύσεις αίματος πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και σε σπάνιες περιπτώσεις ο γιατρός μπορεί να σας χορηγήσει άλλο φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας για το τι σημαίνουν τα αποτελέσματα των εξετάσεών σας.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS): Εμφανίστηκαν ασυνήθιστα επίπεδα χημικών στο αίμα που προκλήθηκαν από την ταχεία αποικοδόμηση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και, μερικές φορές, ακόμα και χωρίς θεραπεία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στη νεφρική λειτουργία, σε μη φυσιολογικό σφυγμό ή σε επιληπτικές κρίσεις. Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας μπορεί να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει το TLS.

Παιδιά και έφηβοι

Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή είναι άπιαστο να είναι αποτελεσματικό.

Άλλα φάρμακα και BRUKINSA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Αυτό συμβαίνει επειδή το BRUKINSA μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του BRUKINSA.

Το BRUKINSA μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτά περιλαμβάνονται φάρμακα όπως:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ όπως ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) όπως ιβουπροφαίνη και ναπροξένη,
- αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη, ηπαρίνη και άλλα φάρμακα για τη θεραπεία ή την πρόληψη των θρόμβων αίματος,
- συμπληρώματα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως ιχθυέλαιο, βιταμίνη Ε ή λιναρόσπορος.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το BRUKINSA.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα – Οι επιδράσεις του BRUKINSA ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν αν λαμβάνετε το BRUKINSA μαζί με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντιβιοτικά για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων– σιπροφλοξασίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ναφκιλλίνη ή ριφαμπικίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις– φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- φάρμακα για λοίμωξη από HIV – εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη
- φάρμακα για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία - απρεπιτάντη
- φάρμακα για την κατάθλιψη – φλουβοξαμίνη, βαλσαμόχορτο
- φάρμακα που ονομάζονται αναστολείς της κινάσης για τη θεραπεία άλλων καρκίνων – ιματινίμη

- φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση ή πόνο στον θώρακα – μποςεντάνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη
- φάρμακα για την καρδιά/αντιαρρυθμικά – διγοξίνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη
- φάρμακα για την πρόληψη των σπασμών, τη θεραπεία της επιληψίας ή για την αντιμετώπιση μιας επώδυνης πάθησης του προσώπου που ονομάζεται νευραλγία τριδύμου – καρβαμαζεπίνη, μεφαιντοΐνη, φαινυτοΐνη
- φάρμακα για τις ημικρανίες και τις αθροιστικές κεφαλαλγίες – διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη
- φάρμακα για ακραία υπνηλία και άλλα προβλήματα ύπνου - μοδαφινίλη
- φάρμακα για ψύχωση και διαταραχή Tourette disorder - πιμοζίδη
- αναισθητικά φάρμακα – αλφεντανίλη, φεντανύλη
- φάρμακα που ονομάζονται ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες – κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους

BRUKINSA με τροφή

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν καταναλώσετε γκρέιπφρουτ ή νεράντζια (πικρά πορτοκάλια) διότι αυξάνουν την ποσότητα του BRUKINSA στο αίμα σας.

Κύηση και θηλασμός

Μη μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το BRUKINSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό αν το BRUKINSA θα βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BRUKINSA και για τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη θεραπεία. Πρέπει να χρησιμοποιείται αντισυλληπτική μέθοδος αποκλεισμού (π.χ. προφυλακτικά) με ορμονικά αντισυλληπτικά όπως αντισυλληπτικά χάπια ή προϊόντα.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.
- Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Το BRUKINSA μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ενδέχεται να νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά τη λήψη του BRUKINSA, που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν νιώσετε κόπωση ή ζάλη μετά τη λήψη του BRUKINSA, δεν πρέπει να οδηγήσετε ούτε να χειριστείτε μηχανήματα.

Το BRUKINSA περιέχει νάτριο και λακτόζη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το BRUKINSA

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 320 mg (2 δισκία) κάθε ημέρα, είτε ως 2 δισκία μία φορά την ημέρα είτε 1 δισκίο το πρωί και 1 το βράδυ.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση.

Παίρνετε τα δισκία από το στόμα με ένα ποτήρι νερό με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Παίρνετε τα δισκία περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα.

Τα δισκία μπορούν να διαχωριστούν σε δύο ίσα μισά. Ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας πει αν χρειάζεται να διαχωρίσετε τα δισκία.

Μην τα μασάτε και μην τα συνθλίβετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BRUKINSA από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BRUKINSA από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό. Πάρτε μαζί σας μια συσκευασία με δισκία και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το BRUKINSA

Εάν παραλείψετε μια δόση, να την πάρετε την επόμενη φορά που έχει προγραμματιστεί και να επιστρέψετε στο κανονικό πρόγραμμα. Αν λαμβάνετε BRUKINSA μία φορά την ημέρα, πάρτε την επόμενη δόση την επόμενη ημέρα. Αν λαμβάνετε το φάρμακο δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ και ξεχάσετε να το πάρετε το πρωί, πάρτε την επόμενη δόση σας το βράδυ. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Εάν δεν είστε σίγουροι, συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με το πότε θα πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το BRUKINSA

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός και εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το BRUKINSA και ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ανάγλυφο εξάνθημα με κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού – μπορεί να έχετε αλλεργική αντίδραση στο φάρμακο.

Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός, ρίγη, πόνοι στο σώμα, αίσθημα κόπωσης, συμπτώματα κρυολογήματος ή γρίπης, δυσκολία στην αναπνοή, συχνή και επώδυνη ούρηση – αυτά μπορεί να είναι σημεία λοίμωξης (ιογενούς, βακτηριακής ή μυκητιασικής). Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του λαιμού (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος), πνευμονία ή ουρολοίμωξη.
- μώλωπες ή αυξημένη τάση για μώλωπες, θλάσεις
- αιμορραγία
- πόνος στους μύες και στα οστά
- δερματικό εξάνθημα
- διάρροια: ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας δώσει υποκατάστατο υγρών και νατρίου ή άλλο φάρμακο
- βήχας
- κόπωση

- υψηλή αρτηριακή πίεση
- δυσκοιλιότητα
- αίμα στα ούρα
- αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BRUKINSA για να ελέγξει τον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας.

Συχνές (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια
- ρινορραγία
- φαγούρα του δέρματος
- λοίμωξη του πνεύμονα (λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού)
- μικρές αιμορραγικές κηλίδες κάτω από το δέρμα
- αυξημένος καρδιακός ρυθμός, έκτακτος καρδιακός παλμός, αδύναμος ή μη ρυθμικός παλμός, ζάλη, δύσπνοια, θωρακική δυσφορία (συμπτώματα προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού)
- αδυναμία
- χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα):

- επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B (αν είχατε παρουσιάσει ηπατίτιδα B, μπορεί να επανέλθει)
- αιμορραγία από το έντερο (αίμα στα κόπρανα)
- εμφανίστηκαν ασυνήθιστα επίπεδα χημικών στο αίμα που προκλήθηκαν από την ταχεία αποικοδόμηση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου και, μερικές φορές, ακόμα και χωρίς θεραπεία (σύνδρομο λύσης όγκου)

Μη γνωστές:

- Ερυθρότητα και ξεφλούδισμα του δέρματος σε μεγάλη επιφάνεια του σώματος, που μπορεί να παρουσιάζει κνησμό ή να είναι επώδυνο (γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BRUKINSA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BRUKINSA

- Η δραστική ουσία είναι η ζανουμπρουτινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg ζανουμπρουτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - περιεχόμενα δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487), κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου, ποβιδόνη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το BRUKINSA περιέχει νάτριο και λακτόζη»).
 - επικάλυψη με λεπτό υμένιο: υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τριακετίνη, λάκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133) και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132).

Εμφάνιση του BRUKINSA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BRUKINSA είναι οβάλ, μπλε, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους 16 mm και πλάτους 7,8 mm, που φέρει χαραγμένα τα γράμματα «zanu» στη μία πλευρά και μια εγκοπή στην άλλη πλευρά. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μισά.

Τα δισκία παρέχονται σε πλαστική φιάλη με πόμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη με 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ιρλανδία
Τηλ. +353 1 566 7660
E-mail beone.ireland@beonemed.com

Παρασκευαστής

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Κάτω Χώρες

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

España

BeOne Medicines ESP, S.L.U
Tel: 9000 31 090

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeOne Medicines Italy Srl
Tel: 800 588 525

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Nederland

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal

BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.