

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BRUKINSA 80 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg занубрутиниб (zanubrutinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Бяла до почти бяла непрозрачна твърда капсула с дължина 22 mm, маркирана с надпис "ZANU 80" с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BRUKINSA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с макроглобулинемия на Waldenström (WM), които са получили поне една предшестваща терапия, или като първа линия на лечение при пациенти, неподходящи за химио-имунотерапия.

BRUKINSA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с маргиналнозонов лимфом (MZL), които са получили поне една предшестваща анти-CD20-базирана терапия.

BRUKINSA като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с този лекарствен продукт трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната дневна доза занубрутиниб е 320 mg. Дневната доза може да се приема или веднъж дневно (четири 80 mg капсули), или разделена на два приема по 160 mg два пъти дневно (две 80 mg капсули). Лечението с Brukinsa трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Корекции на дозата при нежелани реакции

Препоръчителните корекции на дозата занубрутиниб при нежелани реакции степен 3 или по-висока са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни корекции на дозата при нежелани реакции

Нежелана реакция	Поява на нежеланата реакция	Корекция на дозата (начална доза: 320 mg веднъж дневно или 160 mg два пъти дневно)
Нехематологична токсичност \geq степен 3	Първа	Прекъснете приема на BRUKINSA След отшумяване на токсичността до \leq степен 1 или изходно ниво: възобновете приема с 320 mg веднъж дневно или 160 mg два пъти дневно
Фебрилна неутропения степен 3	Втора	Прекъснете приема на BRUKINSA След отшумяване на токсичността до \leq степен 1 или изходно ниво: възобновете приема със 160 mg веднъж дневно или 80 mg два пъти дневно
Тромбоцитопения степен 3 със значимо кървене		
Неутропения степен 4 (с продължителност > 10 последователни дни)	Трета	Прекъснете приема на BRUKINSA След отшумяване на токсичността до \leq степен 1 или изходно ниво: възобновете приема с 80 mg веднъж дневно
Тромбоцитопения степен 4 (с продължителност > 10 последователни дни)	Четвърта	Преустановете приема на BRUKINSA

Асимптоматичната лимфоцитоза не трябва да се разглежда като нежелана реакция и тези пациенти трябва да продължат да приемат BRUKINSA.

Корекции на дозата при съпътстваща терапия

Корекции на дозата за употреба с инхибитори или индуктори на CYP3A (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2):

Таблица 2: Препоръчителни корекции на дозата при едновременно приложение с други лекарствени продукти

CYP3A	Едновременно прилагано лекарство	Препоръчителна доза
Инхибиране	Силен инхибитор на CYP3A (напр. позаконазол, вориконазол, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, телапревир)	80 mg веднъж дневно
	Умерен инхибитор на CYP3A (напр. еритромицин, ципрофлоксацин, дилтиазем, дронедарон, флуконазол, верапамил, апрепитант, иматиниб, сок от грейпфрут, севилски портокали)	80 mg два пъти дневно
Индукция	Силен индуктор на CYP3A (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампин, жълт кантарион)	Да се избягва съпътстващо приложение; Да се обмислят алтернативни средства с по-малка индукция на CYP3A
	Умерен индуктор на CYP3A (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин)	

Пропуснатата доза

Не трябва да се приема двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза. Ако дозата не е приета в определеното време, следващата доза трябва да се приеме съгласно нормалната схема.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага специално адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$, изчислено по Cockcroft-Gault). Има ограничени данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане и терминален стадий на бъбречна болест ($n=12$). Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) или които са на диализа трябва да се наблюдават за нежелани реакции (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh). Пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане са били лекувани в клинични проучвания на BRUKINSA. Препоръчителната доза BRUKINSA при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) е 80 mg перорално два пъти дневно. Безопасността на BRUKINSA не е оценявана при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Наблюдавайте отблизо тези пациенти за нежелани събития на BRUKINSA (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на BRUKINSA при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

BRUKINSA е за перорално приложение. Твърдите капсули могат да се приемат със или без храна. Пациентите трябва да са инструктирани да поглъщат капсулите цели с вода и да не отварят, чупят или дъвчат капсулите.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хеморагия

Сериозни и летални хеморагични събития са наблюдавани при пациенти, лекувани с BRUKINSA като монотерапия. При пациенти са съобщавани събития на кървене степен 3 или по-висока, включително интракраниален и гастроинтестинален кръвоизлив, хематурия и хемоторакс (вж. точка 4.8). Събития на кървене от всяка степен, включително пурпура и петехия, са настъпили при пациенти с хематологични злокачествени заболявания. Механизмът на събитията на кървене не е добре изяснен.

BRUKINSA може да повиши риска от кръвоизлив при пациенти, получаващи антиагрегантна или антикоагулантна терапия и тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци на кървене. Може да е необходима корекция на дозата при нежелани реакции степен 3 или по-висока, според препоръките (вж. точка 4.2). Варфарин или други антагонисти на витамин К не трябва да се прилагат съпътстващо с BRUKINSA. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на кървене и да се проследява пълната им кръвна картина. Трябва да се

обмислят рисковете и ползите от антикоагулантната и антиагрегантната терапия при едновременно приложение с BRUKINSA.

Инфекции

Летални и нелетални инфекции (включително бактериални, вирусни, гъбични инфекции или сепсис) и опортюнистични инфекции (напр. херпес-вирусни, криптококови инфекции, инфекции с аспергилус и *Pneumocystis jiroveci*) са наблюдавани при пациенти, лекувани с BRUKINSA като монотерапия. При пациенти са възникнали инфекции степен 3 или по-висока (вж. точка 4.8). Най-честата инфекция степен 3 или по-висока е била пневмония. Възникнали са и инфекции, дължащи се на реактивация на вируса на хепатит В (HBV). Преди да се пристъпи към лечение с BRUKINSA, трябва да се установи HBV статусът на пациентите. Препоръчва се провеждането на консултация със специалист по чернодробни заболявания, ако пациент е дал положителен тест за HBV или има положителна серология за хепатит В, преди да се пристъпи към лечението. Пациентите трябва да се наблюдават и лекуват съгласно медицинските стандарти, за да се предотврати реактивация на вируса на хепатит В. Помислете за профилактика в съответствие със стандарта на грижи при пациенти с повишен риск от инфекции. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се провежда подходящото лечение.

Цитопения

Цитопении степен 3 или 4, включително неутропения, тромбоцитопения и анемия въз основа на лабораторни измервания, са съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с BRUKINSA (вж. точка 4.8). Проследявайте пълната кръвна картина веднъж месечно по време на лечението (вж. точка 4.2).

Второ първично злокачествено заболяване

Втори първични злокачествени заболявания, включително немеланомен кожен карцином, са наблюдавани при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с монотерапия с BRUKINSA. Най-честото второ първично злокачествено заболяване е рак на кожата (базално-клетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином на кожата). Препоръчва се пациентите да използват слънцезащитни средства.

Предсърдно мъждене и трептене

Предсърдно мъждене и предсърдно трептене са възникнали при пациенти с хематологични злокачествени заболявания, лекувани с BRUKINSA като монотерапия, особено при пациенти със сърдечни рискови фактори, хипертония и остри инфекции. Наблюдавайте за признаци и симптоми на предсърдно мъждене и предсърдно трептене и вземете мерки според случая.

Синдром на туморен разпад

За синдром на туморен разпад се съобщава рядко при терапия със занубрутиниб, по-конкретно при пациенти, които са били лекувани за хронична лимфоцитна левкемия (CLL). Оценете съответните рискове (напр. високо туморно натоварване или ниво на пикочна киселина в кръвта) и вземете подходящи предпазни мерки. Наблюдавайте внимателно пациентите и лекувайте, както е подходящо.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективен метод на контрацепция, докато приемат BRUKINSA (вж. точка 4.6).

BRUKINSA съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Занубрутиниб се метаболизира основно чрез цитохром P450 изоензим 3A (CYP3A).

Средства, които могат да повишат плазмените концентрации на занубрутиниб

Съпътстващото приложение на BRUKINSA и лекарствени продукти, които силно или умерено инхибират CYP3A, могат да увеличат експозицията на занубрутиниб.

Силни инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на многократни дози итраконазол (силен инхибитор на CYP3A) повишава C_{max} на занубрутиниб 2,6 пъти и AUC 3,8 пъти при здрави участници.

Ако трябва да се използва силен инхибитор на CYP3A (напр. позаконазол, вориконазол, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, индинавир, лопинавир, ритонавир, теллапревир), намалете дозата BRUKINSA на 80 mg (една капсула) за периода на употреба на инхибитора. Проследявайте пациентите внимателно за токсичност и следвайте указанията за корекция на дозата според необходимостта (вж. точка 4.2).

Умерени инхибитори на CYP3A

Физиологично базирани фармакокинетични симулации показват, че едновременното приложение на многократни дози умерен инхибитор на CYP3A може да повиши C_{max} и AUC на занубрутиниб приблизително 2 пъти. Ако трябва да се използва умерен инхибитор на CYP3A (напр. еритромицин, ципрофлоксацин, дилтиазем, дронедарон, флуконазол, верапамил, апрепитант, иматиниб, сок от грейпфрут, севилски портокали), намалете дозата BRUKINSA на 160 mg (две капсули) за периода на употреба на инхибитора. Проследявайте пациентите внимателно за токсичност и следвайте указанията за корекция на дозата според необходимостта (вж. точка 4.2).

Слаби инхибитори на CYP3A

Симулации в условията на празен стомах предполагат, че слабите инхибитори на CYP3A (напр. циклоспорин и флувоксамин) могат да повишат AUC на занубрутиниб <1,5 пъти. При употреба в комбинация със слаби инхибитори не се налага корекция на дозата. Проследявайте пациентите внимателно за токсичност и следвайте указанията за корекция на дозата според необходимостта.

Грейпфрути и севилски портокали трябва да се използват внимателно по време на лечение с BRUKINSA, тъй като те съдържат умерени инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.2).

Средства, които могат да понижат плазмените концентрации на занубрутиниб

Съпътстващото приложение на занубрутиниб със силни или умерени индуктори на CYP3A може да понижи плазмените концентрации на занубрутиниб.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на многократни дози рифампин (силен индуктор на CYP3A) намалява C_{max} на занубрутиниб с 92% и AUC с 93% при здрави участници. Съпътстващото приложение със силни индуктори на CYP3A (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампин, жълт кантарион) и умерени индуктори на CYP3A (напр. бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) трябва да се избягва (вж. точка 4.2). Едновременното приложение на

многократни дози рифабутин (умерен индуктор на CYP3A) намалява C_{max} с 48% и AUC с 44% при здрави участници. Слаби индуктори на CYP3A трябва да се използват с повишено внимание по време на лечение с BRUKINSA.

Средства, понижаващи стомашната киселинност

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на занубрутиниб, когато се прилага едновременно със средства, понижаващи стомашната киселинност (инхибитори на протонната помпа, H₂-рецепторни антагонисти).

Средства, чиято плазмена концентрация може да се промени от занубрутиниб.

Занубрутиниб е лек индуктор на CYP3A и CYP2C19. Съпътстващото приложение на занубрутиниб може да понижи плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези изоензими.

Субстрати на CYP3A

Едновременното приложение на многократни дози занубрутиниб намалява C_{max} на мидазолам (субстрат на CYP3A) с 30% и AUC с 47%. Лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс, метаболизирани чрез CYP3A (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус), трябва да се използват с повишено внимание, тъй като занубрутиниб може да понижи плазмената експозиция на тези лекарствени продукти.

Субстрати на CYP2C19

Едновременното приложение на многократни дози занубрутиниб намалява C_{max} на омепразол (субстрат на CYP2C19) с 20% и AUC с 36%. Лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс, метаболизирани чрез CYP2C19 (напр. S-мефенитоин), трябва да се използват с повишено внимание, тъй като занубрутиниб може да понижи плазмената експозиция на тези лекарствени продукти.

Други субстрати на CYP

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на S-варфарин (субстрат на CYP2C9), когато се прилагат едновременно със занубрутиниб.

Едновременно приложение със субстрати/инхибитори на транспортери

Едновременното приложение на многократни дози занубрутиниб повишава C_{max} на дигоксин (субстрат на P-gp) с 34% и AUC с 11%. Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на розувастатин (субстрат на BCRP) при едновременно приложение със занубрутиниб.

Едновременното приложение на перорални субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин) трябва да се извършва с повишено внимание, тъй като занубрутиниб може да повиши техните концентрации.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Въз основа на находки при животни BRUKINSA може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 5.3). Жените трябва да избягват забременяване, докато приемат BRUKINSA и до 1 месец след края на лечението. Поради това жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни контрацептивни мерки по време на приема на BRUKINSA и до 1 месец след спиране на лечението. Понастоящем не е известно

дали BRUKINSA може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви и поради това жените, използващи хормонални контрацептиви, трябва да добавят бариерен метод. При жени с детороден потенциал се препоръчва тест за бременност преди започване на терапията.

Бременност

BRUKINSA не трябва да се прилага по време на бременност. Липсват данни от употребата на BRUKINSA при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали занубрутиниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата и не са провеждани неклинични проучвания. Риск за кърмените деца не може да бъде изключен. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с BRUKINSA.

Фертилитет

Не е наблюдаван ефект върху мъжкия или женския фертилитет при плъхове, но са наблюдавани морфологични аномалии в сперматозоидите и повишена постимплатационна загуба при 300 mg/kg/ден (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

BRUKINSA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, приемащи BRUKINSA, се съобщава за умора, замайване и астения и това трябва да се има предвид при оценката на способността на пациента за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции ($\geq 20\%$) са инфекция на горните дихателни пътища[§] (33%), синини[§] (30%) неутропения[§] (28%), кръвоизлив/хематом[§] (27%), обрив[§] (23%) и мускулно-скелетна болка[§] (23%) (Таблица 3).

Най-честите нежелани реакции степен 3 или по-висока ($> 5\%$) са неутропения[§] (19%), пневмония[§] (9%), хипертония (7%) и тромбоцитопения[§] (6%).

От 1 550 пациенти, лекувани със занубрутиниб, 2,9% са преустановили лечението поради нежелани реакции. Най-често срещаната нежелана реакция, водеща до преустановяване на лечението, е пневмония[§] (1,4%). Нежелана реакция, водеща до намаляване на дозата, е възникнала при 5,7% от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Профилът на безопасност се базира на сборните данни от 1550 пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания, включително пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (N = 938), макроглобулинемия на Waldenström (N = 249), мантелноклетъчен лимфом (N = 140), маргиналнозонов лимфом (N = 93), фоликуларен лимфом (N = 59) и други видове В-клетъчни злокачествени заболявания (N = 71), лекувани с BRUKINSA в клинични проучвания с медиана на продължителност на експозицията 22,95 месеца.

Нежеланите реакции при пациенти, лекувани с BRUKINSA за В-клетъчни злокачествени заболявания, са изброени по-долу по системно-органен клас и групиране по честота. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести

($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания

СОК по MedDRA	Термини по MedDRA	Всички степени* (%)	Степен 3 или по-висока (%)
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища [§]	Много чести (33)	2
	Пневмония ^{§ #}	Много чести (18)	9
	Пневмония	Много чести (12)	7
	Инфекция на долните дихателни пътища	Чести (5)	< 1
	Инфекция на пикочните пътища	Много чести (12)	2
	Бронхит	Чести (4)	< 1
	Реактивация на хепатит В	Нечести (< 1)	< 1
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения [§]	Много чести (28)	19
	Тромбоцитопения [§]	Много чести (16)	6
	Анемия [§]	Много чести (14)	5
Нарушения на нервната система	Замайване [§]	Много чести (11)	< 1
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене и трептене	Чести (3)	1
Съдови нарушения	Синини [§]	Много чести (30)	< 1
	Контузия	Много чести (18)	0
	Петехии	Чести (7)	< 1
	Пурпура	Чести (5)	< 1
	Екхимози	Чести (2)	< 1
	Кръвоизлив/Хематом ^{§ #}	Много чести (27)	3
	Хематурия	Много чести (10)	< 1
	Епистаксис	Чести (7)	< 1
	Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести (< 1)	< 1
Хипертония	Много чести (13)	7	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Много чести (19)	< 1
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести (19)	2
	Запек	Много чести (12)	< 1
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив [§]	Много чести (23)	< 1
	Приуритус	Чести (7)	< 1
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка [§]	Много чести (23)	2
	Артралгия	Много чести (13)	< 1
	Болка в гърба	Много чести (10)	< 1
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора [§]	Много чести (16)	1
	Умора	Много чести (12)	1
	Астения	Чести (4)	< 1
	Периферен оток	Чести (7)	< 1

Нарушения на метаболизма и храненето	Синдром на туморен разпад ^{§#}	Нечести (< 1)	< 1
Изследвания[†]	Понижен брой неутрофили ^{†±}	Много чести (49)	21
	Понижен брой тромбоцити ^{†±}	Много чести (36)	7
	Понижен хемоглобин ^{†±}	Много чести (23)	4

* Степените са оценени въз основа на Общите терминологични критерии на Националния онкологичен институт за нежелани събития (NCI-CTCAE) версия 4.03.

[†] Въз основа на лабораторни измервания

[±] Процентите са въз основа на броя пациенти както на изходно ниво, така и с поне една налична оценка след изходното ниво.

[§] Включва множество термини за нежелани реакции

Включва събития с летален изход.

Други специални популации

Старческа възраст

От 1550 пациенти, лекувани с BRUKINSA, 61,3% са били на възраст 65 години или по-възрастни. Честотата на нежелани събития степен 3 или по-висока е малко по-висока при пациентите в старческа възраст, лекувани със занубрутиниб (60,3% от пациентите на възраст ≥ 65 спрямо 54,0% от пациентите < 65-годишна възраст). Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността при пациенти на възраст ≥ 65 години и по-млади.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на BRUKINSA при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за BRUKINSA. Пациентите, при които настъпи предозиране, следва да бъдат внимателно проследявани и да им бъде осигурено подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на тирозинкиназата на Bruton, АТС код: L01EL03.

Механизъм на действие

Занубрутиниб е инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Занубрутиниб образува ковалентна връзка с цистеинов остатък в активния участък на ВТК, което води до инхибиране на активността на ВТК. ВТК е сигнална молекула на пътищата на В-клетъчен рецептор (B-cell receptor, BCR) и на цитокиновите рецептори. ВТК сигнализацията в В-клетките води до активиране на пътищата, необходими за пролиферация, движение, хемотаксис и адхезия на В-клетките.

Фармакодинамични ефекти

Заетост на ВТК в мононуклеарни клетки от периферна кръв (peripheral blood mononuclear cells – PBMCs) и биопсия на лимфни възли

Медианата на заетост на ВТК в мононуклеарни клетки от периферна кръв в стационарно състояние се поддържа на 100% в продължение на 24 часа при обща дневна доза 320 mg при пациенти с В-клетъчни злокачествени заболявания. Медианата на заетост на ВТК в лимфните възли в стационарно състояние е от 94% до 100% след препоръчителната доза.

Ефект върху QT/QTc-интервала и сърдечната електрофизиология

В препоръчителната доза (320 mg веднъж дневно или 160 mg два пъти дневно) не са наблюдавани клинично значими ефекти върху QTc интервала. При единична доза 1,5 пъти максималната препоръчителна доза (480 mg) занубрутиниб не удължава QT интервала до клинично значима степен (т.е. ≥ 10 msec).

Клинична ефикасност и безопасност

Пациенти с макроглобулинемия на Waldenström (WM)

Безопасността и ефикасността на BRUKINSA при WM е оценена в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване за сравнение на занубрутиниб и ибрутиниб (Проучване ASPEN) при пациенти, които не са лекувани с инхибитор на ВТК. Подходящи за включване са били пациенти на възраст най-малко 18 години, с клинична и категорична хистологична диагноза за рецидивираща/рефрактерна WM или нелекувани по-рано, счестени за неподходящи за стандартни химио-имунотерапевтични схеми от лекуващия лекар. Пациентите е трябвало да отговарят на поне един критерий за лечение съгласно критериите на експертната група от Седмия международен семинар по макроглобулинемия на Waldenström (Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM) и да имат измеримо заболяване, определено според серумно ниво на IgM $>0,5$ g/dl. Пациенти с MYD88 мутация (MYD88^{MUT}) са били разпределени в Кохорта 1 (N = 201) и рандомизирани 1:1 да получават или занубрутиниб 160 mg два пъти дневно (рамо А), или ибрутиниб 420 mg веднъж дневно (рамо Б) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Участници с установен див тип MYD88 (MYD88^{WT}) чрез генно секвениране, (определен като наличен при приблизително 10% от включените участници), са включени в Кохорта 2 (N = 28) и са получавали занубрутиниб 160 mg два пъти дневно в трето нерандомизирано рамо (рамо С) в проучването.

В Кохорта 1 (MYD88^{MUT}) средната възраст е била 70 години (диапазон от 38 до 90 години), като 71% и 60% от пациентите, лекувани съответно с ибрутиниб и занубрутиниб са били на възраст > 65 години. 33% от пациентите в рамото на занубрутиниб и 22% в рамото на ибрутиниб са били на възраст >75 години. 67% са били мъже, а 91% са били от бялата раса. При влизане в проучването 44% от пациентите в рамото на ибрутиниб и 46% от пациентите в рамото на занубрутиниб са били с висок риск според Международната прогностична точкова система (International Prognostic Scoring System, IPSS). Сто шестдесет и четирима пациенти са имали рецидивиращо или рефрактерно заболяване; медианата на броя на предишните терапии е била 1 (диапазон от 1 до 8).

Първичен измерител на резултата е бил брой на участниците с пълен отговор (Complete Response, CR) или много добър частичен отговор (Very Good Partial Response, VGPR), оценен от Комисия за независима оценка (independent review committee, IRC) с адаптиране на актуализираните критерии за отговор на шестия Международен семинар по макроглобулинемия на Waldenström (IWWM). Вторичните крайни точки за Кохорта 1 са включвали брой на участниците с голям отговор (major response rate, MRR), продължителност на отговора, брой на участниците със CR или VGPR, определени от изследователя, и преживяемост без прогресия (Progression free survival, FPS).

Изследването за превъзходство на първичната крайна точка – брой на участниците с VGPR или CR е наложило изследване в групата за анализ с рецидив/рефрактерно заболяване преди изследване в ИТТ групата. Медианата на проследяване е била 19,4 месеца. При пациентите с рецидив/рефрактерно заболяване съответно 19,8% и 28,9% са постигнали VGPR или CR в рамената на ибрутиниб и занубрутиниб. Първичната крайна точка за ефикасност не е имала значимост в групата за анализ на пациенти с рецидив/рефрактерно заболяване (2-странна р-стойност = 0,1160). Таблица 4 обобщава отговорите, оценени от IRC, за групата за анализ с рецидив/рефрактерно заболяване и ИТТ групата. Наблюдават се отговори на занубрутиниб в подгрупите, включително при пациенти с MYD88^{WT} (Кохорта 2), при които е постигнат процент на участниците с VGPR или CR 26,9% и MRR 50%.

Таблица 4: Първичен анализ на отговор на заболяването от Комисия за независима оценка (Проучване ASPEN)

Категория на отговор	Рецидив/Рефрактерно заболяване		ИТТ	
	Ибрутиниб N = 81	Занубрутиниб N = 83	Ибрутиниб N = 99	Занубрутин иб N = 102
Медиана на времето на проследяване, месеци (диапазон)	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)
брой на участниците с VGPR или CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,49)	19 (19,2)	29 (28,4)
95% ДИ ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Разлика в риска (%) ^b	10,7		10,2	
95% ДИ ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
р-стойност ^b	0,1160			
MRR (PR или по-добър), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% ДИ ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Разлика в риска (%) ^b	-3,5		-0,5	
95% ДИ	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Продължителност на голям отговор				
Процент без събитие, % (95% ДИ ^a) ^г 18 месеца	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Процентите се основават на N.

^a 2-странен 95% доверителен интервал по метода на Clopper-Pearson

^b Обща разлика в риска по Mantel-Haenszel с 95 % доверителен интервал, изчислен с помощта на нормално приближение и стандартна грешка на Sato, стратифицирана по факторите на стратификация според IRT (CXCR4 WT и UNK са комбинирани) и възрастова група (≤ 65 и >65). Ибрутиниб е референтната група.

^b Въз основа на СМН (Cochran-Mantel-Haenszel) тест, стратифициран по фактори на стратификация според IRT (CXCR4 WT и UNK са комбинирани) и възрастова група (≤ 65 и >65).
^r Процентите без събитие са изчислени по метода на Kaplan-Meier с 95% ДИ, изчислен по формулата на Greenwood.

Въз основа на актуализирана дата на заключение на данните процентът на преживяемост без прогресия без събитие според оценката на изследователя е 77,6% спрямо 84,9% на 30-тия месец (ибрутиниб спрямо занубрутиниб), при изчислен общ коефициент на риск 0,734 (95% ДИ: 0,380, 1,415).

Пациенти с маргиналнозонов лимфом (MZL)

Ефикасността на занубрутиниб е оценена в едно открито, многоцентрово проучване фаза 2 с едно рамо, включващо 68 пациенти с MZL, получили поне една предшестваща анти-CD20-базирана терапия. Двадесет и шест (38,2%) пациенти са имали екстранодален MZL, 26 (38,2%) са имали нодален MZL, 12 (17,6%) са имали спленален MZL и при 4 (6%) пациенти подтипът е бил неизвестен. Занубрутиниб е прилаган перорално при доза 160 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на възрастта на пациентите е била 70 години (диапазон: 37 до 95) и 53% са били мъже. Медианата на времето от първоначалната диагноза е било 61,5 месеца (диапазон: 2,0 до 353,6). Медианата на броя на предшестващите лечения е била 2 (диапазон: 1 до 6), като 27,9% от пациентите са имали 3 или повече линии на системна терапия; 98,5% (n=67) от пациентите са били подложени на предшестваща химиотерапия с ритуксимаб, а 85,3% (n=58) от пациентите са били на предшестваща терапия с алкилиращи средства; на 5,9% от пациентите (n=4) е била правена предшестваща трансплантация на стволови клетки. Шестдесет и три (92,6%) пациенти са имали функционално състояние 0 или 1 по ECOG на изходно ниво. Двадесет и двама (32,4%) пациенти са имали рефрактерно заболяване при включването им в проучването.

Туморният отговор е оценен по Класификацията на Lugano от 2014 г. и при двете проучвания и първичната крайна точка за ефикасност е била честотата на общ отговор, оценена от Комисия за независима оценка (IRC).

Таблица 5: Резултати за ефикасност при пациенти с MZL според Комисия за независима оценка

	Проучване BGB-3111-214 (N=66)*
ORR (95% ДИ)	68% (55,6; 79,1)
CR	26%
PR	42%
Медиана на DoR в месеци (95% ДИ)	NE (25,0, NE)
Честота на DoR без събития ^b към 24 месеца, % (95% ДИ)	72,9 (54,4, 84,9)
Медиана на проследяване в проучването в месеци (мин., макс.)	28,04 (1,64, 32,89)

^a Двама пациенти в BGB-3111-214 не са били оценени за ефикасност поради централно потвърдена трансформация на MZL до дифузен В-едроклетъчен лимфом.

^b Честотата на отговор без събития е изчислена по метода на Kaplan-Meier с 95% ДИ, изчислен съгласно формулата на Greenwood.

ORR (overall response rate): честота на общ отговор, CR (complete response): пълен отговор, PR (partial response): частичен отговор, DoR (duration of response): продължителност на отговора, ДИ: доверителен интервал, NE (not estimable): не може да бъде оценено

В BGB-3111-214 медианата на времето до отговор е била 2,8 месеца (диапазон: от 1,7 до 11,1 месеца). След времето за проследяване на проучването с медиана 28,04 месеца (диапазон: от 1,64 до 32,89 месеца) медианата на продължителността на отговора (DoR), според оценката

на IRC, не е достигната (95% ДИ 25,0 месеца до NE), а за общо 72,9% (95% ДИ от 54,4 до 84,9) от отговорилите е изчислено, че при тях не е имало събития 24 месеца след първоначалния отговор.

Наблюдаваната честота на общ отговор е била сходна при трите различни подтипа MZL (екстранодален, нодален и спленален).

Пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (CLL)

Ефикасността на BRUKINSA при пациенти с CLL е оценена в две рандомизирани контролирани изпитвания.

BGB-3111-304: Международно, открито, рандомизирано проучване фаза 3 на занубрутиниб в сравнение с бендамустин плюс ритуксимаб (BR) при пациенти с предходно нелекувана CLL.

BGB-3111-304 е рандомизирано, многоцентрово, открито, активно контролирано изпитване фаза 3 на занубрутиниб като монотерапия и бендамустин в комбинация с ритуксимаб при 479 пациенти с предходно нелекувана CLL без 17p делеция (del(17p)) (рамена А и Б; кохорта 1). BGB-3111-304 рамо В (кохорта 2) е многоцентрово изпитване с едно рамо на занубрутиниб като монотерапия при 110 пациенти с предходно нелекувана CLL с централно потвърдена del(17p).

И двете кохорти включват пациенти на възраст 65 или повече години, както и пациенти на възраст между 18 и 65 години, които не са подходящи за химиоимунотерапия с флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR).

Демографските и изходните характеристики като цяло са балансирани между рамо А (занубрутиниб) и рамо Б (BR) на кохорта 1. И в двете рамена средната възраст е 70,0 години, с малко по-висок дял пациенти на ≥ 75 години (26,1%) в рамо А в сравнение с рамо Б (22,3%) и малко по-нисък дял пациенти на възраст 65-75 години (55,2%) в рамо А в сравнение с рамо Б (58,4%). В кохорта 1 92,7% от пациентите са имали на изходно ниво функционален статус по ECOG 0 или 1 (93,7% в рамо А и 91,6% в рамо Б). В кохорта 2 (рамо В, занубрутиниб) 87,3% от пациентите са имали на изходно ниво функционален статус по ECOG 0 или 1.

Демографските и изходните характеристики също като цяло са сходни при сравнение между рамо А (занубрутиниб) в кохорта 1 и рамо В (занубрутиниб) в кохорта 2.

В кохорта 1 рандомизацията е стратифицирана по възраст (< 65 години спрямо ≥ 65 години), стадий по Binet (В спрямо А или Б), мутационен статус за променливия регион на имуноглобулиновата тежка верига (IGHV) (мутирал спрямо немутирал) и географски регион (Северна Америка спрямо Европа, спрямо Азиатско-тихоокеанския регион). Рандомизирани са 479 пациенти (анализирана intent to treat [ITT] група), 241 на непрекъснатата монотерапия със занубрутиниб и 238 на 6 цикъла на терапия с бендамустин и ритуксимаб (BR).

В кохорта 1 пациентите в рамо А на занубрутиниб са получавали 160 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. В рамо Б пациентите са получавали бендамустин в доза от 90 mg/m²/ден през първите 2 дни от всеки цикъл в продължение на 6 цикъла и ритуксимаб в доза 375 mg/m² за цикъл 1 и в доза 500 mg/m² за цикли 2 до 6. Всеки цикъл на лечение е продължавал приблизително 28 дни. В кохорта 2 (рамо В) пациентите са получавали занубрутиниб 160 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

За кохорта 1 първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от независима централна комисия за преглед (IRC). Вторичните крайни точки включват честотата на общ отговор въз основа на оценка от IRC.

В кохорта 1 медианата на продължителността на проследяване за PFS е 25,0 месеца (диапазон: от 0,0 до 41,4). Процентът на PFS след 24 месеца е 85,5% (95% ДИ: 80,1, 89,6) за занубрутиниб и 69,5% (95% ДИ: 62,4, 75,5) за BR. В кохорта 2 медианата на продължителността на проследяване за PFS е 27,9 месеца (диапазон: 1,0 до 38,8), а процентът на PFS след 24 месеца е 88,9% (95% ДИ: 81,3, 93,6). ORR, оценена от IRC в кохорта 2, е 90,0% (95% ДИ: 82,8, 94,9). Медианата на времето до частичен отговор или по-висок, оценено от IRC, е 2,89 месеца

(диапазон: 1,8, 14,2) и 2,86 месеца (диапазон: 1,9, 13,9) в групата на занубрутиниб съответно в кохорта 1 и кохорта 2.

Резултатите за ефикасност за кохорта 1 са представени в Таблица 6. Кривите на Kaplan-Meier за PFS за двете рамена в кохорта 1 са показани на Фигура 1.

Таблица 6: Резултати за ефикасност в BGB-3111-304

Крайна точка	Кохорта 1* Пациенти без Del(17p)	
	Занубрутиниб (N=241)	Бендамустин + ритуксимаб (N=238)
Преживяемост без прогресия [†]		
Брой събития, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Прогресия на заболяването, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Смърт, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Медиана (95% ДИ), месеци ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Коефициент на риск (95% ДИ) ^б	0,42 (0,28, 0,63)	
Р-стойност ^в	< 0,0001	
Честота на общ отговор [†] % (95% ДИ)	94,6% (91,0, 97,1)	85,3% (80,1, 89,5)

Честота на общ отговор: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: пълен отговор, CRi: пълен отговор с непълно хематопоеитично възстановяване, nPR: нодуларен частичен отговор, PR: частичен отговор, PR-L: частичен отговор с лимфоцитом, ДИ: доверителен интервал, NE: не подлежи на оценяване, медианата на времето на проследяване за PFS е 25,0 месеца (95% ДИ: 24,6, 25,2).

* анализирана ИТТ група

[†] Оценено от независима централна комисия за преглед

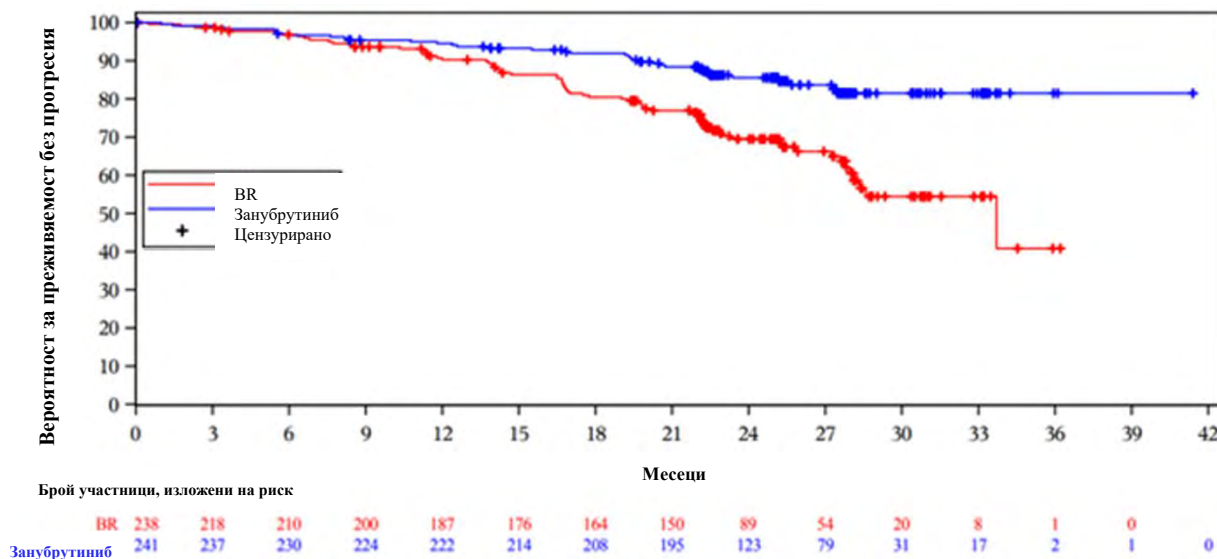
^a Въз основа на оценка по Kaplan-Meier

^б Въз основа на стратифициран регресионен модел на Cox с бендамустин + ритуксимаб като референтна група

^в Въз основа на стратифициран log-rank тест

При актуализирания *ad hoc* анализ с медиана на проследяване 33,5 месеца за PFS, оценената от изследователя PFS остава в съответствие с първичния анализ с коефициент на риск (HR) 0,33 (95% ДИ: 0,22 до 0,48, дескриптивна Р-стойност < 0,0001) в рамото на занубрутиниб спрямо рамото на BR. Медианата на PFS не е достигната при рамото на занубрутиниб и е 39,2 месеца за рамото на BR. 36 месеца след рандомизацията 83,6 % от пациентите, лекувани със занубрутиниб, и 55,1 % от пациентите с BR са оценени като „без прогресия“ и живи. При медиана на проследяването 35,8 месеца не е достигната медиана на общата преживяемост (ОП) и за двете рамена; оценката на 36-месечната ОП е съответно 90,9% (95% ДИ: 86,3 до 94,0) в рамото на занубрутиниб и 89,5% (95% ДИ: 84,2 до 93,1) в рамото на BR.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier на PFS, оценена от IRC, в BGB-3111-304 кохорта 1 (популация с ИТТ)



BGB-3111-305: Рандомизирано проучване фаза 3 на занубрутиниб в сравнение с ибрутиниб при пациенти с рецидивираща/рефрактерна (R/R) CLL

BGB-3111-305 е рандомизирано, многоцентрово, отворено, активно контролирано изпитване фаза 3. В него са включени 652 пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL след поне една предходна системна терапия. Пациентите са рандомизирани или на занубрутиниб 160 mg перорално два пъти дневно, или на ибрутиниб 420 mg перорално веднъж дневно, непрекъснато до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Рандомизацията е стратифицирана по възраст (< 65 години спрямо ≥ 65 години), географски регион (Китай спрямо страните извън Китай), рефрактерен статус (да или не) и del(17p)/TP53 мутационен статус (наличен или липсващ).

Изходните демографски данни и характеристики на заболяването като цяло са балансирани между терапевтичните рамена в анализирания ИТТ група и при първите 415 рандомизирани пациенти.

В анализирания ИТТ група медианата на възрастта е 67,0 години в рамото на занубрутиниб и 68,0 години в рамото на ибрутиниб. По-голямата част от пациентите и в двете рамена са имали функционален статус по ECOG 0 или 1 (97,9% в рамото на занубрутиниб; 96,0% в рамото на ибрутиниб). Подобни демографски данни и характеристики на изходно ниво са наблюдавани при първите 415 рандомизирани пациенти. Медианата на броя предишни линии на системна терапия е 1,0 в рамото на занубрутиниб (диапазон от 1 до 6) и 1,0 в рамото на ибрутиниб (диапазон от 1 до 8) както в анализирания ИТТ група, така и при първите 415 рандомизирани пациенти.

Пациенти, лекувани преди това с инхибитор на ВТК, са изключени от проучване 305 и има ограничени данни за занубрутиниб след предходно лечение с инхибитор на BCL 2.

От общо 652 пациенти 327 са били рандомизирани на монотерапия със занубрутиниб, 325 на монотерапия с ибрутиниб. Оценката на ефикасността се основава на предварително определен междинен анализ на първите 415 рандомизирани пациенти от ИТТ популацията. От тях 207 са рандомизирани на монотерапия със занубрутиниб, 208 на монотерапия с ибрутиниб. Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 7.

Първичната крайна точка е честотата на общо отговор (ORR, определена като частичен отговор или по-добро).

При предварително определения междинен анализ на ORR за първите 415 рандомизирани пациенти, занубрутиниб демонстрира не по-малка ефикасност (1-странно $p < 0,0001$) и превъзходство (2-странно $p = 0,0006$) спрямо ибрутиниб по отношение на определената от

протокола първична крайна точка ORR, оценена от изследователя. Отговорът, определен от IRC, също показва не по-малка ефикасност на занубрутиниб спрямо ибрутиниб (едностранно $p < 0,0001$). При окончателния анализ на ORR, ORR, оценена от изследователя, продължава да бъде по-висока (79,5% спрямо 71,1%) в рамото на занубрутиниб в сравнение с рамото на ибрутиниб (описателно $p = 0,0133$); ORR, определена от IRC, също е значително по-висока в рамото на занубрутиниб в сравнение с рамото на ибрутиниб, демонстрирайки превъзходство (съответно 80,4% спрямо 72,9%; двустранно $p = 0,0264$).

Таблица 7: Резултати за ефикасност в BGB-3111-305 (предварително определен междинен анализ на първите 415 рандомизирани пациенти) от изследовател (определена по протокол първична крайна точка) и оценка от IRC

Крайна точка	Оценка от изследователя (определена по протокол първична крайна точка)		Оценка от IRC	
	Занубрутиниб (N=207)	Ибрутиниб (N=208)	Занубрутиниб (N=207)	Ибрутиниб (N=208)
Честота на общ отговор [§] n (%) (95% ДИ)	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)
Коефициент на отговор ^a (95% ДИ)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Не по-малка ефикасност ^б	1-странна p-стойност < 0,0001		1-странна p-стойност < 0,0001	
Превъзходство ^в	2-странна p-стойност 0,0006		2-странна p-стойност 0,0121	
Продължителност на отговора ^г : Честота на липса на събития за 12 месеца % (95% ДИ)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

Честота на общ отговор: CR+CRi+nPR+PR, CR: пълен отговор, CRi: пълен отговор с непълно хематопоеично възстановяване, nPR: нодуларен частичен отговор, PR: частичен отговор, ДИ: доверителен интервал

Медианата на продължителност на отговора, оценена от изследователя, не е достигната в рамото на занубрутиниб при окончателния анализ, медианата на времето на проследяване на проучването е 15,31 месеца (диапазон: 0,1, 23,1) в рамото на занубрутиниб и 15,43 месеца (диапазон: 0,1, 26,0) в рамото на ибрутиниб.

[§] Проверката на хипотезата за не по-малка ефикасност на ORR при междинния анализ се основава на първите 415 рандомизирани пациенти само при едностранно ниво на значимост 0,005.

^a Коефициент на отговор: изчислената честота на общ отговор в рамото на занубрутиниб, разделено на тази в рамото на ибрутиниб.

^б Стратифициран тест спрямо коефициент на нулев отговор 0,8558.

^в Стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel.

^г Оценка по Kaplan-Meier.

Медианата на времето до отговор, оценено от изследователя при междинния анализ на ORR за първите 415 рандомизирани пациенти, е 5,59 месеца (диапазон: 2,7, 14,1) в рамото на занубрутиниб и 5,65 месеца (диапазон: 2,8, 16,7) в рамото на ибрутиниб. Резултатите, оценени от IRC, съответстват (5,55 месеца спрямо 5,63 месеца съответно в рамената на занубрутиниб и ибрутиниб). При окончателния анализ на ORR за всичките 652 рандомизирани пациенти медианата на времето до отговор остава непроменена (5,59 месеца спрямо 5,65 месеца, оценено от изследователя, и 5,52 месеца спрямо 5,62 месеца, оценено от IRC, съответно в рамената на занубрутиниб и ибрутиниб).

При пациенти с del(17p) мутация при първите 415 рандомизирани пациенти ORR, оценена от изследователя, е 83,3% (95% ДИ 62,5, 95,3; 20 от 24 пациенти) в рамото на занубрутиниб и 53,8% (95% ДИ 33,4, 73,4; 14 от 26 пациенти) в рамото на ибрутиниб. Въз основа на оценката

от IRC ORR е 79,2% (95% ДИ 57,8, 92,9; 19 от 24 пациенти) в рамото на занубрутиниб и 61,5% (95% ДИ 40,6, 79,8; 16 от 26 пациенти) в рамото на ибрутиниб. При окончателния анализ на ORR при всички 652 рандомизирани пациенти, ORR, оценена от изследователя, е 86,7% (95% ДИ 73,2, 94,9; 39 от 45 пациенти с del(17p) мутация) в рамото на занубрутиниб и 56,0% (95% ДИ 41,3, 70,0; 28 от 50 пациенти с del(17p) мутация) в рамото на ибрутиниб. Въз основа на оценката от IRC ORR е 86,7% (95% ДИ 73,2, 94,9; 39 от 45 пациенти с del(17p) мутация) в рамото на занубрутиниб и 64,0% (95% ДИ 49,2, 77,1; 32 от 50 пациенти с del(17p) мутация) в рамото на ибрутиниб.

За PFS при общо 652 включени пациенти по време на междинния анализ на ORR честотата на липса на събития за 12 месеца, оценена от изследователя, е 93,3% (95% ДИ, 89,3, 95,9) за рамото със занубрутиниб и 83,1% (95% ДИ, 77,3, 87,6) за рамото на ибрутиниб; честотата на липса на събития за 12 месеца, оценена от IRC, е 90,4% (95% ДИ, 85,7, 93,6) за рамото на занубрутиниб и 81,7% (95% ДИ, 75,8, 86,4) за рамото на ибрутиниб. При медиана на времето на проследяване на проучването 24,3 месеца (диапазон: 0,1, 34,1) в рамото на занубрутиниб и 23,82 месеца (диапазон: 0,1, 37,0) в рамото на ибрутиниб при окончателния анализ на ORR, честотата на липса на събития за 24 месеца, оценена от изследователя, е 78,4% (95% ДИ, 72,3, 83,4) за рамото на занубрутиниб и 63,6% (95% ДИ, 56,5, 69,8) за рамото на ибрутиниб, а честотата на липса на събития за 24 месеца, оценена от IRC, са 77,4% (95% ДИ, 71,2, 82,4) за рамото на занубрутиниб и 65,8% (95% ДИ, 58,9, 71,9) за рамото на ибрутиниб.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с BRUKINSA във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на лимфоплазмен лимфом и за лечение на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4,2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на занубрутиниб се увеличават пропорционално в дозовия диапазон от 40 mg до 320 mg (0,13 до 1 път препоръчителната обща дневна доза). Наблюдавано е ограничено системно кумулиране на занубрутиниб след многократно приложение в течение на една седмица.

Средната геометрична стойност (%CV) на AUC на занубрутиниб в стационарно състояние при общата дневна доза е 2099 (42%) ng·h/mL след 160 mg два пъти дневно и 1 917 (59%) ng·h/mL след 320 mg веднъж дневно. Средната геометрична стойност (%CV) на C_{max} на занубрутиниб в стационарно състояние е 299 (56%) ng/mL след 160 mg два пъти дневно и 533 (55%) ng/mL след 320 mg веднъж дневно.

Абсорбция

Медианата на t_{max} на занубрутиниб е 2 часа. Не са наблюдавани клинично значими разлики в AUC или C_{max} след прием на храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 1 000 калории с 50% от общото съдържание на калории от мазнини) при здрави индивиди.

Разпределение

Геометричната средна стойност (%CV) на привидния обем на разпределение на занубрутиниб по време на терминалната фаза (V_z/F) е 522 L (71%). Свързването на занубрутиниб с плазмените протеини е приблизително 94%, а съотношението кръв-плазма е 0,7-0,8.

Метаболизъм

Занубрутиниб се метаболизира предимно чрез цитохром P450 (CYP)3A.

Елиминиране

Средният полуживот ($t_{1/2}$) на занубрутиниб е приблизително 2 до 4 часа след единична перорална доза занубрутиниб 160 mg или 320 mg. Средният геометричен (%CV) привиден перорален клирънс (CL/F) на занубрутиниб по време на терминалната фаза е 128 (61%) L/h. След единична радиоизотопно маркирана доза занубрутиниб 320 mg при здрави индивиди, приблизително 87% от дозата се открива в във фецес (38% непроменено вещество) и 8% в урината (по-малко от 1% непроменено вещество).

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта (19 до 90 години; средна възраст $65 \pm 12,5$) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на занубрутиниб въз основа на популационен ФК анализ (N = 1 291).

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания със занубрутиниб при пациенти на възраст под 18 години.

Пол

Полът (872 мъже и 419 жени) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на занубрутиниб въз основа на популационен ФК анализ.

Раса

Расата (964 бели, 237 азиатци, 30 чернокожи и 25 категоризирани като други) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на занубрутиниб въз основа на популационен ФК анализ.

Телесно тегло

Телесното тегло (36 до 149 kg, средно тегло $76.5 \pm 16,9$) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на занубрутиниб въз основа на популационен ФК анализ (N = 1291).

Бъбречно увреждане

Занубрутиниб се елиминира в минимална степен чрез бъбреците.. Въз основа на популационен ФК анализ леката и умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] ≥ 30 mL/min, оценено по уравнението на Cockcroft-Gault), не влияе върху експозицията на занубрутиниб. Анализът се основава на 362 пациенти с нормална бъбречна функция, 523 с лека степен на бъбречно увреждане, 303 с умерена степен на бъбречно увреждане, 11 с тежко бъбречно увреждане и един с терминален стадий на бъбречна болест. Ефектът на тежкото бъбречно увреждане (CrCl < 30 mL/min) и диализата върху фармакокинетиката на занубрутиниб не е известен.

Чернодробно увреждане

Общата AUC на занубрутиниб се увеличава с 11% при лица с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh), с 21% при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) и с 60% при лица с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. AUC на несвързания занубрутиниб се увеличава с 23% при лека степен на с леко чернодробно увреждане (Клас А по Child-Pugh), с 43% при лица с умерена степен на чернодробно увреждане (Клас В по Child-

Pugh) и със 194% при лица с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Наблюдава се значителна корелация между скората по Child-Pugh, серумния албумин на изходно ниво, серумния билирубин на изходно ниво и протромбиновото време на изходно ниво с AUC на несвързания занубрутиниб.

In vitro проучвания

CYP ензими

Занубрутиниб е слаб индуктор на CYP2B5 и CYP2C8. Занубрутиниб не е индуктор на CYP1A2.

Едновременно приложение със субстрати/инхибитори на транспортери

Занубрутиниб вероятно е субстрат на P-gp. Занубрутиниб не е субстрат или инхибитор на OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 или OATP1B3.

Фармакодинамични взаимодействия

In vitro проучване показва слаб потенциал за фармакодинамично взаимодействие между занубрутиниб и ритуксимаб и малка вероятност занубрутиниб да повлияе на ефекта на анти-CD20 антитяло-индуцирана антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC).

In vitro, ex vivo проучвания и проучвания при животни показват, че занубрутиниб няма или има минимален ефект върху активирането на тромбоцитите, гликопротеиновата експресия и образуването на тромби.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Общият токсикологичен профил на занубрутиниб перорално е характеризирани при плъхове на Sprague-Dawley, третирани до 6 месеца, и при кучета Beagle, третирани до 9 месеца.

В проучвания при многократно прилагане при плъхове, третирани до 6 месеца, свързана с изследвания продукт смъртност се наблюдава при доза 1 000 mg/kg/ден (81 x клиничната системна експозиция (AUC)) с хистопатологични находки в стомашно-чревния тракт. Други находки се откриват основно в панкреаса (атрофия, фиброплазия, кръвоизлив и/или инфилтрация на възпалителни клетки) при дози ≥ 30 mg/kg/ден (3 x клиничната AUC), в кожата около носа/устата/очите (инфилтрация на възпалителни клетки, ерозия/язва) при доза 300 mg/kg/ден (16 x клиничната AUC) и в белите дробове (наличие на макрофаги в алвеолите) при доза 300 mg/kg/ден. Всички тези находки са напълно или частично обратими след 6-седмично възстановяване, с изключение на находките в панкреаса, които не се считат за клинично значими.

В проучвания с повтарящи се дози при кучета на до 9-месечно лечение, свързани с изследвания продукт находки се наблюдават главно в стомашно-чревния тракт (меки/воднисти/слузести изпражнения), кожата (обрив, оцветяване в червено и удебеляване/лющене) и в мезентериалните, мандибуларните и чревните лимфни възли и далака (лимфоидно изчерпване или еритрофагоцитоза) при дози от 10 mg/kg/ден (3 x клиничната AUC) до 100 mg/kg/ден (18 x клиничната AUC). Всички тези находки са напълно или частично обратими след 6-седмично възстановяване.

Канцерогенност/генотоксичност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност със занубрутиниб.

Занубрутиниб не е мутагенен при бактериален тест за мутагенност (Ames), не е кластогенен при теста за хромозомни аберации в клетки на бозайници (СНО) или при *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък при плъхове.

Токсичност за развитието и репродуктивна токсичност

При плъхове е проведено комбинирано проучване за фертилитета при мъжките и женските животни и за ранното ембрионално развитие при перорални дози занубрутиниб 30, 100 и 300 mg/kg/ден. Не се наблюдава ефект върху фертилитета на мъжките или женските животни, но при най-високата изследвана доза се наблюдават морфологични аномалии в сперматозоидите и повишена постимплантационна загуба. Дозата 100 mg/kg/ден е приблизително 13 пъти по-висока от човешката терапевтична експозиция.

Проведени са проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци. Занубрутиниб е прилаган перорално при бременни плъхове в периода на органогенезата при дози от 30, 75 и 150 mg/kg/ден. Малформации на сърцето (2- или 3-камерни сърца, с честота 0,3%-1,5%) са наблюдавани при всички дозови нива, при липса на токсичност за майката. Дозата 30 mg/kg/ден е приблизително 5 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора.

Приложението на занубрутиниб при бременни зайци по време на периода на органогенезата при 30, 70 и 150 mg/kg/ден води до постимплантационна загуба при най-високата доза. Дозата 150 mg/kg е приблизително 25 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора.

В проучване за токсичност за пренаталното и постнаталното развитие занубрутиниб е прилаган перорално при плъхове при дози 30, 75 и 150 mg/kg/ден от имплантацията до отбиване. Потомството от групите на средната и високата доза е с понижено телесно тегло преди отбиване и в групите на всяка доза има нежелани находки в очите (напр. катаракта, изпъкнало око). Дозата 30 mg/kg/ден е приблизително 5 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат (E487)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка със защитена от деца полипропиленова запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 твърди капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Дъблин 2
D02 T380
Ирландия

Тел. +353 1 566 7660
Имейл bg.ireland@beigene.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1576/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание. (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): С цел допълнителното потвърждаване на ефикасността и безопасността на занубрутиниб при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен MZL ПРУ трябва да предостави окончателния доклад от постмаркетинговото проучване за ефикасност (PAES): проучване BGB-3111-308: глобално, многоцентрово, открито рандомизирано проучване фаза 3 на занубрутиниб плюс ритуксимаб спрямо леналидомид плюс ритуксимаб при пациенти с рецидивиращ/рефрактерен маргиналнозонов лимфом (NCT05100862).</p>	<p>до 4-то тримесечие на 2028 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BRUKINSA 80 mg твърди капсули
занубрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg занубрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ирландия
тел. +353 1 566 7660
имейл bg.ireland@beigene.com

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1576/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

BRUKINSA

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BRUKINSA 80 mg твърди капсули
занубрутиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg занубрутиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1576/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

BRUKINSA 80 mg твърди капсули занубрутиниб (zanubrutinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BRUKINSA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BRUKINSA
3. Как да приемате BRUKINSA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BRUKINSA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BRUKINSA и за какво се използва

BRUKINSA е противораково лекарство, което съдържа активното вещество занубрутиниб. То принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на протеинкиназата. Това лекарство действа като блокира тирозинкиназата на Брутон – белтък в организма, който помага на раковите клетки да растат и преживяват. С блокирането на този протеин BRUKINSA намалява броя на раковите клетки и забавя влошаването на раковото заболяване.

BRUKINSA се използва за лечение на макроглобулинемия на Валденщрьом (известна и като лимфоплазмоцитен лимфом), рак, засягащ тип бели кръвни клетки, наречени В-лимфоцити, които произвеждат твърде много от протеина, наречен имуноглобулин М. Това лекарство се използва когато заболяването се е върнало отново или лечението не е подействало или при пациенти, които не могат да се подложат на химиотерапия, прилагана заедно с антитяло.

BRUKINSA се използва и за лечение на маргиналнозонов лимфом. Това е вид рак, който също засяга В-лимфоцитите (В-клетките). При маргиналнозонов лимфом променените В-клетки се умножават твърде бързо и живеят много дълго. Това може да причини уголемяване на органи, които са част от естествената защита на организма, като лимфни възли или далак. Променените В-клетки може също така да окажат въздействие върху различни органи, като стомаха, слюнчените жлези, щитовидната жлеза, очите, белите дробове, костния мозък и кръвта. Пациентите може да имат температура, загуба на тегло, умора и нощно изпотяване, както и симптоми, които зависят от това къде се развива лимфомът. Това лекарство се използва, когато заболяването се е възобновило или лечението не действа.

BRUKINSA се използва и за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (CLL), друг вид раково заболяване, засягащо В-клетките, което включва лимфните възли. Това лекарство се използва при пациенти, които не са били предходно лекувани за CLL или когато заболяването се е възобновило, или не се е повлияло от предишно лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете BRUKINSA

Не приемайте BRUKINSA

- ако сте алергични към занубрутиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете BRUKINSA:

- ако някога сте имали необичайни синини или кървене, или сте на лекарства или хранителни добавки, които увеличават риска от кървене (вижте точка „Други лекарства и BRUKINSA“). Ако наскоро сте претърпели операция или планирате такава, Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на BRUKINSA за кратко време (3 до 7 дни) преди и след операцията или стоматологичната процедура
- ако имате или сте имали неравномерен сърдечен ритъм или тежка сърдечна недостатъчност, или ако получите някой от следните симптоми: задух, слабост, замаяване, световъртеж, припадък или прималяване, болка в гърдите или подуване на краката
- ако сте били уведомени, че сте изложени на по-висок риск от инфекции. по време на лечението с BRUKINSA може да получите вирусни, бактериални или гъбични инфекции със следните възможни симптоми: висока температура, втрисане, слабост, обърканост, болки в тялото, симптоми на простуда или грип, чувство на умора или задух, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница).
- ако някога сте имали или е възможно да имате хепатит В. Това се налага защото BRUKINSA може отново да доведе до активизиране на хепатит В. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от своя лекар за признаци на тази инфекция преди започване на лечението
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми
- ако наскоро сте претърпели операция, особено ако това може да повлияе на усвояването на храна или лекарства от стомаха или червата
- ако наскоро сте имали нисък брой на червените кръвни клетки, борещите се с инфекциите клетки или тромбоцитите в кръвта
- ако в миналото сте имали други карциноми, включително рак на кожата (напр. базалноклетъчен карцином или плоскоклетъчен карцином). Моля, използвайте слънцезащитни продукти.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете това лекарство.

Изследвания и прегледи преди и по време на лечението

Лабораторните изследвания могат да покажат лимфоцитоза, увеличение на вид бели кръвни клетки (наречени лимфоцити), в кръвта Ви през първите няколко седмици на лечението. Това е очаквано и може да продължи няколко месеца. То не означава непременно, че ракът на кръвта се влошава. Вашият лекар ще проверява кръвната Ви картина преди и по време на лечението и в редки случаи може да Ви даде друго лекарство. Попитайте Вашия лекар какво означават резултатите от теста.

Синдром на туморен разпад (TLS): Необичайни нива на химични вещества в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки, са възникнали по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение. Това може да доведе до промени в бъбречната функция, нарушен сърдечен ритъм или гърчове. Вашият лекар или друг медицински специалист може да направи кръвни изследвания, за да провери за TLS.

Деца и юноши

BRUKINSA не трябва да се използва при деца и юноши, защото е малко вероятно да подейства.

Други лекарства и BRUKINSA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, билкови лекарства и хранителни добавки. Това се налага, защото BRUKINSA може да повлияе на начина, по който действат някои лекарства. Освен това някои лекарства може да повлияят на начина, по който действа BRUKINSA.

BRUKINSA може да Ви причини по-лесно кървене. Това означава, че трябва да информирате Вашия лекар, ако приемате други лекарства, които увеличават риска от кървене. Това включва лекарства като:

- ацетилсалицилова киселина (аспирин) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ибупрофен и напроксен,
- антикоагуланти като варфарин, хепарин и други лекарства за лечение или предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци,
- хранителни добавки, които могат да повишат риска от кървене, като рибеено масло, витамин Е или ленено семе.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете BRUKINSA.

Трябва също така да кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства – Ефектите на BRUKINSA или други лекарства може да се повлияят, ако вземате BRUKINSA заедно с някое от следните лекарства:

- антибиотици за лечение на бактериални инфекции – ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, нафцилин или рифампицин
- лекарства за гъбични инфекции – флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол
- лекарства за ХИВ инфекция – ефавиренц, етравирин, индинавир, лопинавир, ритонавир, телапревир
- лекарство за предотвратяване на свързано с химиотерапия гадене и повръщане – апрепитант
- лекарства за депресия – флувоксамин, жълт кантарион
- лекарство, наречено киназен инхибитор, за лечение на други видове рак – иматиниб
- лекарства за високо кръвно налягане или болки в гръдния кош – бозентан, дилтиазем, верапамил
- лекарства за сърце/аритмия – дигоксин, дронедазон, хинидин
- лекарства за предотвратяване на припадъци, за лечение на епилепсия или на пристъпи на силна болка по лицето, наречени тригеминална невралгия – карбамазепин, мефенитоин, фенитоин
- лекарства за мигрена и клъстерно главоболие – дихидроерготамин, ерготамин
- лекарство за прекомерна сънливост и други нарушения на съня – модафинил
- лекарство за психоза и синдром на Турет – пимозид
- лекарства за упойка – алфентанил, фентанил
- лекарства, наречени имуносупресивни средства – циклоспорин, сиролимус, такролимус

BRUKINSA с храна

Трябва да се внимава с консумацията на грейпфрути или севилски портокали (горчиви портокали) около часа за прием на BRUKINSA, защото те могат да увеличат количеството BRUKINSA в кръвта Ви.

Бременност и кърмене

Не забременявайте, докато приемате това лекарство. BRUKINSA не трябва да се прилага по време на бременност. Не е известно дали BRUKINSA ще увреди нероденото Ви бебе.

Жени в детеродна възраст трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта по време на лечение с BRUKINSA и поне един месец след лечението. Трябва да се използва бариерен метод за контрацепция (напр. презервативи), съчетан с хормонални контрацептиви, като противозачатъчни таблетки или устройства.

- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забременеете.
- Недейте да кърмите, докато приемате това лекарство. BRUKINSA може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате уморени или замаяни след приема на BRUKINSA, което може да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с машини.

BRUKINSA съдържа натрий

BRUKINSA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате BRUKINSA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 320 mg (4 капсули) всеки ден *или* като 4 капсули веднъж дневно, *или* 2 капсули сутрин и 2 вечер.

Вашият лекар може да коригира дозата.

Приемайте капсулите през устата с чаша вода с храна или между храненията.

Приемайте капсулите приблизително по едно и също време всеки ден.

BRUKINSA действа най-добре, ако капсулата се поглъща цяла. Затова поглъщайте капсулите цели. Не ги отваряйте, чупете или дъвчете.

Ако сте приели повече от необходимата доза BRUKINSA

Ако сте приели повече от необходимата доза BRUKINSA, говорете незабавно с лекар. Вземете опаковката на капсулите и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете BRUKINSA

Ако сте пропуснали една доза, приемете я в следващия планиран час и след това се върнете към обичайната схема. Ако приемате BRUKINSA веднъж дневно, вземете следващата си доза на следващия ден. Ако приемате лекарството два пъти дневно, сутрин и вечер, и сте забравили да го приемете сутринта, вземете следващата доза вечерта. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за това кога да приемете следващата доза.

Ако сте спрели приема на BRUKINSA

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да приемате BRUKINSA и кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

- сърбящ надигнат обрив, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото – може да имате алергична реакция към лекарството.

Кажете на лекар веднага, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- повишена температура, втрисане, болки в тялото, отпадналост, симптоми на простуда или грип, задух, често и болезнено уриниране – това може да са признаци на инфекция (вирусна, бактериална или гъбична). Може да включва инфекции на носа, синусите или гърлото (инфекция на горните дихателни пътища), пневмония или инфекция на пикочните пътища.
- замайване
- кашлица
- синини или повишена тенденция към получаване на синини; контузии
- кръвене
- кръв в урината
- диария; може да се наложи Вашият лекар да Ви даде водносолеви разтвори или друго лекарство
- запек
- кожен обрив
- болки в мускулите и костите
- умора
- високо кръвно налягане
- кръвни изследвания, които показват намален брой на кръвните клетки. Вашият лекар трябва да Ви прави кръвни изследвания по време на лечението с BRUKINSA, за да провери броя на кръвните Ви клетки.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- белодробна инфекция (инфекция на долните дихателни пътища)
- реактивация на хепатит В (ако сте имали хепатит В, той може да се появи отново)
- малки петна от кръвоизливи под кожата
- кръвене от носа
- учестена сърдечна дейност, прескачане на сърцето, слаб или неравномерен пулс, примаяване, задух, дискомфорт в областта на гърдите (симптоми за проблеми със сърдечния ритъм)
- слабост
- сърбеж по кожата
- подуване на ръцете, коленете или стъпалата

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвоизлив в червата (кръв в изпражненията)
- необичайни нива на химически вещества в кръвта, причинени от бързото разграждане на раковите клетки, са възникнали по време на лечение на рак, а понякога дори и без лечение (синдром на туморен разпад)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате BRUKINSA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BRUKINSA

- Активно вещество: занубрутиниб. Всяка твърда капсула съдържа 80 mg занубрутиниб.
- Други съставки:
 - капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, натриев лаурилсулфат (E487), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (вж. точка 2 „BRUKINSA съдържа натрий“)
 - състав на капсулата: желатин и титанов диоксид (E171)
 - печатно мастило: шеллак (E904), черен железен оксид (E172) и пропиленгликол (E1520).

Как изглежда BRUKINSA и какво съдържа опаковката

BRUKINSA е бяла до почти бяла твърда капсула с дължина 22 mm, маркирана с надпис "ZANU 80" с черно мастило от едната страна.

Капсулите се предлагат в пластмасова бутилка със защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 120 твърди капсули.

Притежател на разрешението за употреба

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Дъблин 2
D02 T380
Ирландия
тел. +353 1 566 7660
имейл bg.ireland@beigene.com

Производител

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИСКАНЕТО ЗА ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разгледа предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Комисията, и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.