

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Bílá až téměř bílá tvrdá tobolka o délce 22 mm, označená černým nápisem „ZANU 80“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii.

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20.

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků

Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Výskyt nežádoucího účinku	Úprava dávky (Počáteční dávka: 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně)
Nehematologické toxicity ≥ 3 . stupně Febrilní neutropenie 3. stupně	První	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně.
Trombocytopenie 3. stupně s významným krvácením	Druhý	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 160 mg jednou denně nebo 80 mg dvakrát denně.
Neutropenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů)	Třetí	Přerušete podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na ≤ 1 . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 80 mg jednou denně.
Trombocytopenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů)	Čtvrtý	Ukončete podávání přípravku BRUKINSA.

Asymptomatická lymfocytóza nemá být považována za nežádoucí účinek a tito pacienti mají pokračovat v užívání přípravku BRUKINSA.

Úpravy dávky z důvodu současně aplikované léčby

Úpravy dávky při užívání inhibitorů nebo induktorů CYP3A (viz body 4.4, 4.5 a 5.2):

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při souběžném podávání s jinými léčivými přípravky

CYP3A	Souběžně podávaný lék	Doporučená dávka
Inhibice	Silný inhibitor CYP3A (např. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg jednou denně
	Středně silný inhibitor CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitová šťáva, sevilské pomeranče)	80 mg dvakrát denně
Indukce	Silný induktor CYP3A (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná)	Nepoužívejte k souběžné léčbě s těmito přípravky; zvažte alternativní látky se slabší indukcí CYP3A
	Středně silný induktor CYP3A (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin)	

Vynechaná dávka

Nemá se užívat dvojitá dávka jako náhrada za zapomenutou dávku. Pokud pacient neužije dávku v plánovaný čas, má užít příští dávku podle normálního plánu.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) nejsou zapotřebí žádné specifické úpravy dávky.

Renální insuficience

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min podle odhadu s použitím Cockcroft-Gaultovy metody) se nedoporučuje provádět žádné úpravy dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) a ESRD ($n = 12$) je k dispozici pouze omezené množství údajů. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min.) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Jaterní insuficience

Úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugh) nebo středně závažnou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugh). V klinických studiích přípravku BRUKINSA byli léčeni pacienti s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugh) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena bezpečnost přípravku BRUKINSA. U těchto pacientů bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu (viz bod 4.8). U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. Mechanismus krvácivých příhod dosud není zcela jasný.

U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. Úprava dávky dle doporučení může být nutná při výskytu nežádoucích účinků třídy 3 nebo vyšší (viz bod 4.2). Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Zvažte rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační léčby při podávání společně s přípravkem BRUKINSA.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). U pacientů se vyskytly infekce 3. nebo vyššího stupně (viz bod 4.8). Nejčastější infekcí 3. nebo vyššího stupně byla pneumonie. Vyskytly se rovněž infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. U pacientů, u kterých byl test na HBV pozitivní nebo u kterých je pozitivní sérologie hepatitidy B se před začátkem léčby doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na onemocnění jater. Pacienty je nutné sledovat a zajistit zdravotní standardy pro prevenci reaktive hepatitidy B. Zvažte možnosti profylaxe podle standardní péče u pacientů s vyšším rizikem infekce. Sledujte u pacientů případné známky a příznaky infekce a poskytněte jim příslušnou léčbu.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie (viz bod 4.8). Během léčby sledujte jednou měsíčně celkový krevní obraz (viz bod 4.2).

Druhé primární malignity

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Doporučte pacientům, aby používali ochranu před sluncem.

Fibrilace síní a flutter

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi, se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Sledujte známky a příznaky fibrilace síní a flutteru síní a poskytněte pacientům léčbu podle potřeby.

Syndrom nádorového rozpadu

Při léčbě zanubrutinibem byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). Zhodnoťte relevantní rizika (např. vysokou nádorovou zátěž nebo hladinu kyseliny močové v krvi) a přijměte příslušná opatření. Pacienty pečlivě sledujte a podle potřeby léčete.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání přípravku BRUKINSA používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A).

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu

Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A může zvyšovat expozici zanubrutinibu.

Silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání více dávek itraconazolu (silný inhibitor CYP3A) zvyšovalo u zdravých subjektů C_{\max} zanubrutinibu 2,6násobně a AUC 3,8násobně. Pokud je nutné užívat silné inhibitory CYP3A (např. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), snižte po dobu užívání inhibitoru dávku přípravku BRUKINSA na 80 mg (jedna tobolka). Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Středně silné inhibitory CYP3A

Fyziologicky založené farmakokinetické (PBPK) simulace ukazují, že podávání více dávek středně silného inhibitoru CYP3A může zvýšit C_{\max} a AUC zanubrutinibu přibližně 2násobně. Pokud je nutné užívat silné inhibitory CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče), snižte po dobu užívání inhibitoru dávku přípravku BRUKINSA na 160 mg (dvě tobolky). Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

Mírné inhibitory CYP3A

Simulace při užití nalačno naznačují, že mírné inhibitory CYP3A (např. cyklosporin a fluvoxamin) mohou zvyšovat AUC zanubrutinibu <1,5násobně. Při užívání v kombinaci s mírnými inhibitory není vyžadována úprava dávky. Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky.

Při užívání přípravku BRUKINSA je nutné konzumovat grapefruity a sevillské pomeranče s opatrností, neboť obsahují středně silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.2).

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu

Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu.

Induktory CYP3A

Souběžné podávání více dávek rifampicinu (silný induktor CYP3A) snižovalo u zdravých subjektů C_{\max} zanubrutinibu o 92 % a AUC o 93 %. Přípravek BRUKINSA nemá být užíván souběžně se silnými induktory CYP3A (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) a středně silnými induktory CYP3A (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) (viz bod 4.2). Souběžné podávání více dávek rifabutinu (středně silný induktor CYP3A) snižovalo u zdravých subjektů C_{\max} zanubrutinibu o 48 % a AUC o 44 %. Mírné induktory CYP3A je možné s opatrností užívat během léčby přípravkem BRUKINSA.

Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanubrutinibu při souběžném podávání s látkami snižujícími hladinu žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisty receptoru H2).

Látky, jejichž plazmatické koncentrace se mohou vlivem zanubrutinibu měnit.

Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace těchto substrátů léčivých přípravků.

Substráty CYP3A

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo C_{max} midazolamu (substrátu CYP3A) o 30 % a AUC o 47 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP3A (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimoqid, quinidin, sirolimus a tacrolimus) je nutno užívat s opatrností, protože zanubrutinib může snižovat plazmatické expozice těchto léčivých přípravků.

Substráty CYP2C19

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo C_{max} omeprazolu (substrátu CYP2C19) o 20 % a AUC o 36 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP2C19 (např. S-mefenytin) je nutno užívat s opatrností, protože zanubrutinib může snižovat plazmatické expozice těchto léčivých přípravků.

Jiné substráty CYP

Při souběžném podávání se zanubrutinibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice S-warfarinu (substrátu CYP2C9).

Souběžné podávání s transportními substráty/inhibitory

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo C_{max} digoxinu (substrátu P-gp) o 34 % a AUC o 11 %. Při souběžném podávání se zanubrutinibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosuvastatinu (substrát BCRP).

Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Ženy se během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda zanubrutinib může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provést těhotenský test

Těhotenství

Přípravek BRUKINSA se nemá během těhotenství používat. Údaje o podávání přípravku BRUKINSA těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se zanubrutinib nebo jeho metabolity uvolňují do mateřského mléka, nebyly prováděny žádné neklinické studie. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Brukina přerušeno.

Plodnost

Nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů, avšak byly zaznamenány morfologické abnormality ve spermatu a vyšší postimplantační ztráty při dávce 300 mg/kg/den (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BRUKINSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly infekce horních cest dýchacích[§] (33 %), podlitiny[§] (30 %), neutropenie[§] (28 %), krvácení/hematom[§] (27 %), vyrážka[§] (23 %) a muskuloskeletální bolest[§] (23 %) (tabulka 3).

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího ($>5\%$) byly neutropenie[§] (19 %), pneumonie[§] (9 %), hypertenze (7 %) a trombocytopenie[§] (6 %).

Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 2,6 % pacientů z 1 550 pacientů léčených zanubrutinibem. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k ukončení léčby, byla pneumonie[§] (1,4 %). U 5,7 % pacientů došlo k nežádoucímu účinku, který vedl ke snížení dávky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil je založen na souhrnných údajích od 1 550 pacientů s malignitami B-buněk, včetně pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (n = 938), Waldenströmovou makroglobulinémií (n = 249), lymfomem z pláštěvých buněk (n = 140), lymfomem marginální zóny (n = 93), folikulárním lymfomem (n = 59) a dalšími malignitami B-buněk (n = 71), léčených přípravkem BRUKINSA v rámci klinických studií se střední dobou expozice 22,95 měsíce.

Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem BRUKINSA pro malignity B-buněk jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a skupiny frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s malignitami B-buněk

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Termíny podle MedDRA	Všechny třídy (%)	3. stupeň nebo vyšší (%)
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích [§]	Velmi časté (33)	2
	Pneumonie ^{§ #}	Velmi časté (18)	9
	Pneumonie	Velmi časté (12)	7
	Infekce dolních cest dýchacích	Časté (5)	< 1
	Infekce močových cest	Velmi časté (12)	2
	Bronchitida	Časté (4)	< 1
	Reaktivace hepatitidy B	Méně časté (< 1)	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie [§]	Velmi časté (28)	19
	Febrilní neutropenie	Časté (1)	1
	Trombocytopenie [§]	Velmi časté (16)	6
	Anemie [§]	Velmi časté (14)	5
Poruchy nervového systému	Závrat [§]	Velmi časté (11)	< 1
Srdeční poruchy	Fibrilace síní a flutter	Časté (3)	1

Cévní poruchy	Podlitiny [§]	Velmi časté (30)	< 1
	Zhmožděniny	Velmi časté (18)	0
	Petechie	Časté (7)	< 1
	Purpura	Časté (5)	< 1
	Ekchymóza	Časté (2)	< 1
	Krvácení/hematom [§] #	Velmi časté (27)	3
	Hematurie	Velmi časté (10)	< 1
	Epistaxe	Časté (7)	< 1
	Gastrointestinální krvácení	Méně časté (< 1)	< 1
	Hypertenze [§]	Velmi časté (13)	7
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté (19)	< 1
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté (19)	2
	Zácpa	Velmi časté (12)	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka [§]	Velmi časté (23)	< 1
	Pruritus	Časté (7)	< 1
	Generalizovaná exfoliativní dermatitida	Není známo	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolest [§]	Velmi časté (23)	2
	Artralgie	Velmi časté (13)	< 1
	Bolest zad	Velmi časté (10)	< 1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava [§]	Velmi časté (16)	1
	Únava	Velmi časté (12)	1
	Astenie	Časté (4)	< 1
	Periferní edém	Časté (7)	< 1
Poruchy metabolismu a výživy	Syndrom nádorového rozpadu ^{§#}	Méně časté (< 1)	< 1
Vyšetření[†]	Snížený absolutní počet neutrofilů ^{†±}	Velmi časté (49)	21
	Snížený počet destiček ^{†±}	Velmi časté (36)	7
	Snížený hemoglobin ^{†±}	Velmi časté (23)	4

* Stupně byly vyhodnoceny podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody amerického Národního institutu pro zhoubné nádory (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) verze 4.03.

† Na základě laboratorních měření

± Procenta jsou založena na počtu pacientů, kteří mají k dispozici jak výchozí, tak alespoň jedno hodnocení po výchozím stavu

§ Zahrnuje několik termínů pro nežádoucí účinky

Zahrnuje příhody s fatálním následkem.

Další zvláštní populace

Starší osoby

Z 1 550 pacientů léčených přípravkem BRUKINSA bylo 61,3 % pacientů ve věku 65 let nebo starších. Výskyt nežádoucích příhod 3. nebo vyššího stupně byl poněkud vyšší u starších pacientů léčených zanubrutinibem (u 60,3 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 54,0 % pacientů ve věku < 65 let). Žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti nebyly pozorovány mezi pacienty ≥ 65 let a pacienty mladšími.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

Pro přípravek BRUKINSA neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, u nichž dojde k předávkování, je nutno bedlivě sledovat a poskytnout jim příslušnou podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, ATC kód: L01EL03.

Mechanismus účinku

Zanubrutinib je inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK). Zanubrutinib vytváří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem v aktivním místě BTK, což vede k inhibici aktivity BTK. BTK je signalizační molekula drah B-buněčných receptorů antigenů (BCR) a cytokinových receptorů. V B-buňkách vede signalizace BTK k aktivaci drah nezbytných k proliferaci B-buněk, jejich transportu, chemotaxi a adhezi.

Farmakodynamické účinky

Obsazenost BTK v PBMC a biopsiích lymfatických uzlin

U pacientů s malignitami B-buněk byla při celkové denní dávce 320 mg udržována ustálená střední hodnota obsazenosti BTK v mononukleárních buňkách periferní krve na 100 % po dobu 24 hodin. Ustálená hodnota střední obsazenosti BTK v lymfatických uzlinách byla po doporučené dávce 94 % až 100 %.

Účinek na interval QT/QTc a srdeční elektrofyzilogii

Při doporučených dávkách (320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně) nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní účinky na interval QTc. Při podání jedné dávky představující 1,5násobek maximální doporučené dávky (480 mg) zanubrutinib neprodloužil interval QT v jakémkoli klinicky relevantním rozsahu (tj. ≥ 10 ms).

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM)

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA při léčbě WM byly hodnoceny v randomizované, nezáslepené, multicentrické klinické studii porovávající zanubrutinib a ibrutinib (Studie ASPEN) u pacientů dosud neléčených inhibitorem BTK. Způsobilí pacienti byli ve věku nejméně 18 let s klinickou a definitivní histologickou diagnózou relabující/refrakterní WM nebo bez předchozí léčby, pokud pro ně jejich ošetřující lékař nepokládal za vhodnou standardní chemoimunoterapii. Pacienti museli splnit alespoň jedno kritérium pro léčbu podle kritérií konsenzuálního panelu sedmého Mezinárodního semináře k Waldenströmově makroglobulinemii (IWWM) a mít měřitelné onemocnění, definované hladinou IgM v séru $> 0,5$ g/dl. Pacienti s mutací MYD88 (MYD88^{MUT}) byli zařazeni do kohorty 1 (N = 201) a randomizováni v poměru 1:1 pro užívání buď zanubrutinibu v dávce 160 mg dvakrát denně (rameno A) nebo ibrutinibu v dávce 420 mg jednou denně (rameno B) až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Subjekty, u nichž bylo zjištěno, že mají divoký typ MYD88 (MYD88^{WT}) na základě sekvenování genů (který se podle odhadu vyskytoval u

přibližně 10 % zařazených subjektů), byly zařazeny do kohorty 2 (N = 28) a dostávaly zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně ve třetím, nerandomizovaném, ramenu studie (rameno C).

V kohortě 1 (MYD88^{MUT}) byl střední věk 70 let (v rozmezí 38 až 90 let), celkem 71 % pacientů ve věku > 65 let bylo léčeno ibrutinibem a 60 % zanubrutinibem. Celkem 33 % pacientů v rameni s zanubrutinibem a 22 % pacientů v rameni s ibrutinibem bylo ve věku > 75 let. Muži tvořili 67 % i a běloši 91 %. Při zahájení studie mělo 44 % pacientů v rameni s ibrutinibem a 46 % pacientů v rameni se zanubrutinibem vysokou hodnotu podle mezinárodního prognostického skórovacího systému (International Prognostic Scoring System, IPSS). Sto šedesát čtyři pacienti měli relabující nebo refrakterní onemocnění; střední počet předchozích terapií byl 1 (v rozsahu 1 až 8).

Měřítkem primárního parametru byla míra úplné odpovědi (Complete Response, CR) nebo velmi dobré částečné odpovědi (Very Good Partial Response, VGPR), na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí (IRC) s adaptací kritérií odpovědi aktualizovaných na šestém IWWM. Sekundární cílové parametry pro kohortu 1 zahrnují míru významné odpovědi (major response rate, MRR), trvání odpovědi, míru CR nebo VGPR stanovenou zkoušejícím, a přežití bez progresu (progression-free survival ,PFS).

Testování nadřazenosti primárního cílového parametru míry VGPR nebo CR vyžadovalo testování v sadě relabující/refrakterní analýzy před testováním v sadě analýzy ITT. Medián následného sledování byl 19,4 měsíců.

U relabujících / refrakterních pacientů bylo dosaženo odpovědi VGPR nebo CR u 19,8 % a 28,9 % v rameni s ibrutinibem, respektive zanubrutinibem. Primární cílový parametr účinnosti nebyl v sadě relabující/refrakterní analýzy významný (2stranný p = 0,1160). Tabulka 4 shrnuje odpovědi hodnocené IRC pro relabující/refrakterní a ITT sadu analýzy. Odpovědi byly pozorovány v rámci podskupin se zanubrutinibem, včetně pacientů MYD88^{WT} (kohorta 2) u nichž byla míra odpovědi VGPR nebo CR 26,9 % a MRR 50 %.

Tabulka 4: Primární analýza odpovědi onemocnění podle nezávislé hodnotící komise (Studie ASPEN)

Kategorie odpovědi	Relabující/refrakterní		ITT	
	Ibrutinib n = 81	Zanubrutinib n = 83	Ibrutinib n = 99	Zanubrutinib n = 102
Střední doba následného sledování, měsíce (rozsah)	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)
Míra VGPR nebo CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95% CI ^a	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Rozdíl rizik (%) ^b	10,7		10,2	
95% CI ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-hodnota ^c	0,1160			
MRR (PR nebo lepší), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI ^a	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Rozdíl rizik (%) ^b	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Trvání významné odpovědi				
Míra odpovědi bez příhod v % (95% CI) ^{a,d} 18 měsíců	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Procenta jsou založena na n.

^a 2stranný Clopper-Pearsonův 95% interval spolehlivosti.

^b Společný rozdíl rizika podle Mantel-Haenszelovy metody s 95% intervalem spolehlivosti vypočítaný pomocí normální aproximace a standardní chyby podle Sato se stratifikací s použitím stratifikačních faktorů podle IRT

(strata CXCR4 WT a UNK jsou kombinovány) a věkové skupiny (≤ 65 a > 65 let). Ibrutinib je referenční skupina.

^c Na základě CMH testu stratifikovaného s použitím stratifikačních faktorů podle IRT (strata CXCR4 WT a UNK jsou kombinovány) a věkové skupiny (≤ 65 a > 65 let)

^d Míry odpovědi bez příhod jsou odhadnuty podle metody Kaplan-Meier s 95% CI s použitím Greenwoodova vzorce

Při dodatečném následném sledování ve studii po 30 měsících byla míra odpovědi bez progresu a bez příhod podle hodnocení zkoušejícího 77,6 % proti 84,9 % za 30 měsíců (ibrutinib vs. zanubrutinib) s odhadovaným celkovým poměrem rizika 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Pacienti s lymfomem marginální zóny (MZL)

Účinnost zanubrutinibu byla hodnocena v otevřeném, multicentrickém, jednoramenném klinickém hodnocení fáze 2 u 68 pacientů s MZL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20. Dvacet šest (38,2 %) pacientů mělo extranodální MZL, 26 (38,2 %) nodální MZL, 12 (17,6 %) splenický MZL a u 4 (6 %) pacientů byl subtyp neznámý. Zanubrutinib byl podáván perorálně v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Střední věk pacientů byl 70 let (v rozmezí 37 až 95 let) a 53 % tvořili muži. Medián doby od prvotní diagnózy byl 61,5 měsíce (v rozpětí 2,0 až 353,6 měsíce). Medián počtu předchozích terapií byl 2 (v rozsahu 1 až 6), přičemž 27,9 % pacientů mělo 3 nebo více linií systémové léčby; 98,5 % (n = 67) pacientů v minulosti dostalo chemoterapii na bázi rituximabu a 85,3 % (n = 58) pacientů bylo v minulosti léčeno alkylačními látkami; 5,9 % pacientů (n = 4) v minulosti dostalo transplantaci kmenových buněk. Šedesát tři (92,6 %) pacientů mělo výchozí výkonnostní stav 0 nebo 1 podle kritérií *Východní skupiny* pro spolupráci v onkologii (ECOG). Dvacet dva (32,4 %) pacienti měli při zahájení studie refrakterní onemocnění.

Odpověď nádoru odpovídala lugské klasifikaci z roku 2014 a primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí (IRC)

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s MZL podle nezávislé hodnotící komise

	Studie BGB-3111-214 (n = 66)^a
ORR (95% CI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Střední DoR v měsících (95% CI)	NE (25,0; NE)
DOR míra odpovědi bez příhod ^b za 24 měsíců, % (95% CI)	72,9 (54,4; 84,9)
Medián následného sledování ve studii v měsících (min, max)	28,04 (1,64; 32,89)

a U dvou pacientů ve studii BGB-3111-214 nebylo možné hodnotit účinnost z důvodu centrálně potvrzené transformace MZL na difuzní velkobuněčný B-lymfom.

b Míry odpovědi bez příhod jsou odhadnuty podle Kaplanovy-Meierovy metody s 95% CI s použitím Greenwoodova vzorce.

ORR: celková míra odpovědi, CR: úplná odpověď, PR: částečná odpověď, DoR: trvání odpovědi, CI: interval spolehlivosti, NE: nehodnotitelné

Ve studii BGB-3111-214 byl medián doby do odpovědi 2,79 měsíce (v rozmezí 1,7 až 11,1 měsíce). Po mediánu doby následného sledování ve studii 28,04 měsíce (v rozmezí 1,64 až 32,89 měsíce) nebylo mediánu trvání odpovědi (DOR) dle hodnocení IRC dosaženo (95% CI 25,0 měsíce až NE) a odhadovalo se, že celkem 72,9 % (95% CI 54,4 až 84,9) pacientů s léčebnou odpovědí bylo bez příhod za 24 měsíců po počáteční odpovědi.

Celkové míry odpovědi u tří subtypů MZL byly podobné (extranodální, nodální a splenický).

Pacienti s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Účinnost přípravku BRUKINSA u pacientů s CLL byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích.

BGB-3111-304: Mezinárodní otevřená randomizovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib s bendamustinem plus rituximabem (BR) u pacientů s dosud neléčenou CLL.

BGB-3111-304 je randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib v monoterapii s bendamustinem v kombinaci s rituximabem u 479 pacientů s dosud neléčenou CLL bez delece 17p (del(17p)) (ramena A a B; kohorta 1). Rameno C studie BGB-3111-304 (kohorta 2) je multicentrická, jednoramenná studie zanubrutinibu v monoterapii u 110 pacientů s dosud neléčenou CLL s centrálně potvrzenou del(17p).

Obě kohorty zahrnovaly pacienty ve věku 65 let nebo starší a také pacienty ve věku 18 až 65 let, kteří nebyli vhodní pro chemoimunoterapii fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR).

Obecně byly demografické a výchozí charakteristiky mezi ramenem A (zanubrutinib) a ramenem B (BR) kohorty 1 vyvážené. V obou ramenech byl střední věk 70,0 let, s mírně vyšším podílem pacientů ≥ 75 let (26,1 %) v ramenu A ve srovnání s ramenem B (22,3 %) a mírně nižším podílem pacientů ve věku 65-75 let (55,2 %) v ramenu A ve srovnání s ramenem B (58,4 %). V kohortě 1 mělo 92,7 % pacientů výchozí výkonnostní stav podle ECOG 0 nebo 1 (93,7 % v ramenu A a 91,6 % v ramenu B). V kohortě 2 (rameno C se zanubrutinibem) mělo 87,3 % pacientů výchozí výkonnostní stav podle ECOG 0 nebo 1.

Obecně byly také podobné demografické a výchozí charakteristiky v ramenu A (zanubrutinib) v kohortě 1 a ramenu C (zanubrutinib) v kohortě 2.

V kohortě 1 byla randomizace stratifikována podle věku (< 65 let oproti ≥ 65 let), Binetova stadia (C oproti A nebo B), mutačního stavu variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinového genu (IGHV) (mutovaný oproti nemutovaný) a geografické oblasti (Severní Amerika oproti Evropě oproti Asii a Tichomoří). Celkem bylo randomizováno 479 pacientů (soubor analýzy léčebného záměru [ITT]), 241 do kontinuální léčby zanubrutinibem v monoterapii a 238 až do 6 cyklů léčby bendamustinem a rituximabem (BR).

V kohortě 1 dostávali pacienti v ramenu A zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V ramenu B pacienti dostávali bendamustin v dávce 90 mg/m²/den první 2 dny každého cyklu po dobu 6 cyklů a rituximab v dávce 375 mg/m² pro cyklus 1 a v dávce 500 mg/m² pro cykly 2 až 6. Každý léčebný cyklus sestával přibližně ze 28 dnů. V kohortě 2 (rameno C) dostávali pacienti zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pro kohortu 1 bylo primárním cílovým parametrem přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou centrální hodnotící komisí (IRC). Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi na základě hodnocení IRC.

V kohortě 1 byla střední doba sledování PFS 25,0 měsíců (rozmezí: 0,0 až 41,4). Míra PFS po 24 měsících byla 85,5 % (95% CI: 80,1; 89,6) pro zanubrutinib a 69,5 % (95% CI: 62,4; 75,5) pro BR. V kohortě 2 byla střední doba sledování PFS 27,9 měsíce (rozmezí: 1,0 až 38,8) a míra PFS po 24 měsících 88,9 % (95% CI: 81,3; 93,6). Celková míra odpovědi (ORR) hodnocená IRC v kohortě 2 byla 90,0 % (95% CI: 82,8; 94,9). Medián doby do částečné nebo lepší odpovědi hodnocený IRC byl v ramenu se zanubrutinibem 2,89 měsíce (rozmezí: 1,8; 14,2) v kohortě 1 a 2,86 měsíce (rozmezí: 1,9; 13,9) v kohortě 2.

Výsledky účinnosti pro kohortu 1 jsou uvedeny v tabulce 6. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS pro obě ramena v kohortě 1 jsou uvedeny na obrázku 1.

Tabulka 6 Výsledky účinnosti Error! No document variable supplied. ve studii BGB 3111-304

Cílový parametr	Kohorta 1* Pacienti bez del(17p)	
	Zanubrutinib (n = 241)	Bendamustin + rituximab (n = 238)
Přežití bez progres [†]		
Počet případů, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progrese onemocnění, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Úmrtí, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Medián (95% CI), měsíce ^a	NE (NE; NE)	33,7 (28,1; NE)
Poměr rizik (95% CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	
Celková míra odpovědi [†] % (95% CI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Celková míra odpovědi CR + CRi + nPR + PR+PR-L, CR: úplná odpověď, CRi: úplná odpověď s neúplným obnovením krve tvorby, nPR: částečná nodulární odpověď, PR: částečná odpověď, PR-L: částečný odpověď s lymfocytomem CI: interval spolehlivosti, NE: nelze odhadnout, medián doby sledování PFS byl 25,0 měsíců (95% IS: 24,6; 25,2).

* Soubor analýzy ITT.

[†] Hodnoceno nezávislou centrální hodnoticí komisí.

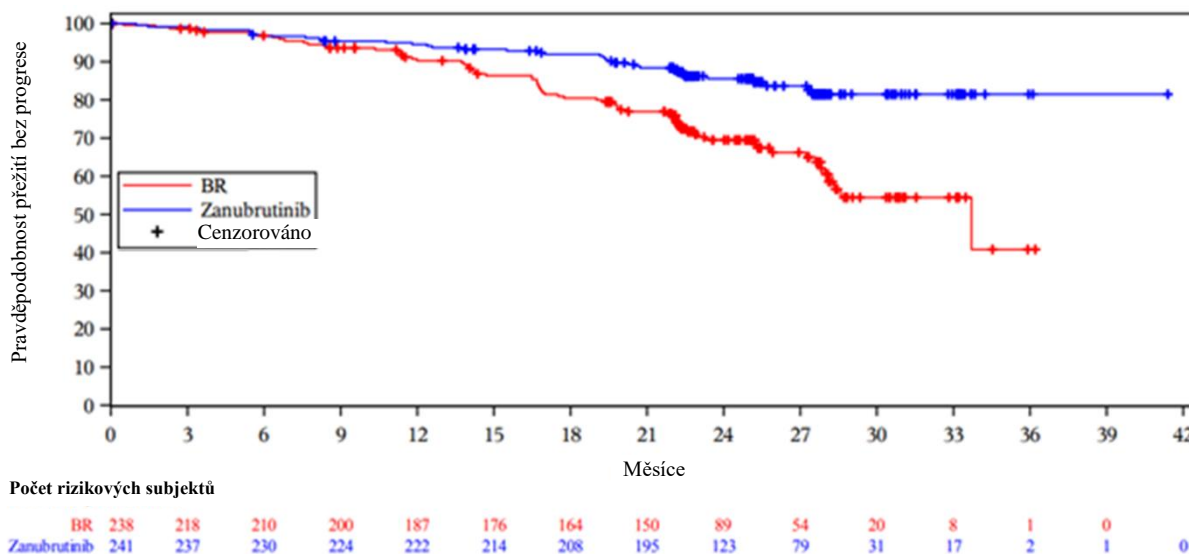
^a Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

^b Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu s bendamustinem + rituximabem jako referenční skupinou.

^c Na základě stratifikovaného log-rank testu.

Při aktualizované ad hoc analýze s mediánem sledování 33,5 měsíce pro PFS zůstal PFS hodnocený zkoušejícím konzistentní s primární analýzou s HR 0,33 (95% CI: 0,22 až 0,48, popisné P < 0,0001) v ramenu se zanubrutinibem oproti ramenu s BR. Medián PFS nebyl dosažen u ramena se zanubrutinibem a činil 39,2 měsíce pro rameno s BR. Po 36 měsících od randomizace se odhadovalo, že 83,6 % pacientů léčených zanubrutinibem a 55,1 % pacientů s BR je bez progresu a žije. Při mediánu sledování 35,8 měsíce nebylo u obou ramen dosaženo mediánu OS; odhadovaná míra OS po 36 měsících byla 90,9 % (95% CI: 86,3 až 94,0) v ramenu se zanubrutinibem, resp. 89,5 % (95% CI: 84,2 až 93,1) v ramenu s BR.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnoceného IRC v kohortě 1 studie BGB-3111-304 (populace ITT)



BGB-3111-305: Randomizovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib s ibrutinibem u pacientů s relabujícím/rafrakterním (R/R) CLL

BGB-3111-305 je randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3. Do studie bylo zařazeno 652 pacientů s relabujícím nebo refrakterním CLL po alespoň jedné předchozí systémové léčbě. Pacienti byli randomizováni buď k užívání zanubrutinibu v dávce 160 mg perorálně dvakrát denně, nebo ibrutinibu v dávce 420 mg perorálně jednou denně a pokračovali až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Randomizace byla stratifikována podle věku (< 65 let oproti ≥ 65 let), geografické oblasti (Čína oproti jiným oblastem než Čína), refrakterního stavu (ano nebo ne) a stavu mutace del(17p)/TP53 (přítomná nebo nepřítomná).

Obecně byly výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění mezi léčebnými rameny v souboru analýzy ITT a u prvních 415 randomizovaných pacientů vyvážené.

V souboru analýzy ITT byl střední věk 67,0 let v ramenu se zanubrutinibem a 68,0 let v ramenu s ibrutinibem. Většina pacientů v obou ramenech měla výkonnostní stav (PS) podle ECOG 0 nebo 1 (97,9 % v ramenu se zanubrutinibem; 96,0 % v ramenu s ibrutinibem). Podobné demografické a výchozí charakteristiky byly pozorovány u prvních 415 randomizovaných pacientů. Medián počtu předchozích linií systémové terapie je 1,0 v ramenu se zanubrutinibem (rozsah 1 až 6) a 1,0 v ramenu s ibrutinibem (rozsah 1 až 8), jak v souboru analýzy ITT, tak u prvních 415 randomizovaných pacientů.

Pacienti v minulosti léčení inhibitory BTK byli ze studie 305 vyloučeni a pro zanubrutinib po předchozí léčbě inhibitory BCL 2 jsou k dispozici omezené údaje.

Z celkového počtu 652 pacientů bylo 327 přiřazeno k léčbě zanubrutinibem v monoterapii, 325 k léčbě ibrutinibem v monoterapii. Hodnocení účinnosti je založeno na předem specifikované průběžné analýze prvních 415 randomizovaných pacientů z ITT populace. Z nich bylo 207 randomizováno k léčbě zanubrutinibem v monoterapii, 208 k léčbě ibrutinibem v monoterapii. Výsledky účinnosti uvádí Tabulka 7.

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR, definovaná jako částečná odpověď nebo lepší).

Při předem specifikované průběžné analýze ORR u prvních 415 randomizovaných pacientů prokázal zanubrutinib neinferioritu (jednostranné $p < 0,0001$) a superioritu (2stranné $p = 0,0006$) oproti ibrutinibu pro protokol specifikovaný primární cílový parametr ORR hodnocený zkoušejícím. Odpověď stanovená IRC také prokázala neinferioritu zanubrutinibu vůči ibrutinibu (jednostranné $p < 0,0001$). Při závěrečné analýze ORR je ORR hodnocená zkoušejícím nadále vyšší (79,5 % oproti 71,1 %) v ramenu se zanubrutinibem ve srovnání s ramenem s ibrutinibem (popisné $p = 0,0133$); ORR stanovená IRC byla také významně vyšší v ramenu se zanubrutinibem ve srovnání s ramenem s ibrutinibem, což prokazuje superioritu (80,4 % oproti 72,9 %; 2stranné $p = 0,0264$).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii BGB-3111-305 (závěrečná analýza všech 415 randomizovaných pacientů) podle hodnocení zkoušejícího (primární cílový parametr definovaný v protokolu) a IRC

Cílový parametr	Hodnoceno zkoušejícím (primární cílový parametr definovaný v protokolu)		Hodnoceno IRC	
	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)
Celková míra odpovědi n (%) (95% CI)	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)
Míra odpovědi 95% CI	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Neinferiorita ^b	1stranná hodnota $p < 0,0001$		1straná hodnota $p < 0,0001$	
Superiorita ^c	2stranná hodnota $p 0,0006$		2stranná hodnota $p 0,0121$	
Délka odpovědi: ^d 12měsíční míra bez příhod % (95% CI)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

Celková míra odpovědi CR + CRi + nPR + PR, CR: úplná odpověď, CRi: úplná odpověď s neúplným obnovením krvetvorby, nPR: částečná nodulární odpověď, PR: částečná odpověď, CI: interval spolehlivosti
Střední doba trvání odpovědi hodnocené zkoušejícím nebylo v průběžné analýze dosaženo v ramenu se zanubrutinibem, střední doba sledování ve studii byla 15,31 měsíce (rozsah: 0,1; 23,1) v ramenu se zanubrutinibem a 15,43 měsíce (rozsah: 0,1; 26,0) v ramenu s ibrutinibem.

[§] Testování hypotézy o noninferioritě celkové míry odpovědi ORR v průběžné analýze je založeno na prvních 415 randomizovaných pacientech pouze s 1strannou hladinou významnosti 0,005.

^a Míra odpovědi: odhadovaný poměr celkové míry odpovědi v ramenu se zanubrutinibem dělený poměrem v ramenu s ibrutinibem.

^b Stratifikovaný test proti poměru nulové odezvy 0,8558.

^c Stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test.

^d Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Střední doba odpovědi hodnocená zkoušejícím při průběžné analýze ORR u prvních 415 randomizovaných pacientů byla 5,59 měsíce (rozmezí: 2,7; 14,1) v ramenu se zanubrutinibem a 5,65 měsíce (rozmezí: 2,8; 16,7) v ramenu s ibrutinibem. Výsledky hodnocené IRC byly odpovídající (5,55 měsíce oproti 5,63 měsíce ve větvi se zanubrutinibem a ibrutinibem). Při závěrečné analýze ORR u všech 652 randomizovaných pacientů se střední doba odpovědi nezměnila (5,59 měsíce oproti 5,65 měsíce podle hodnocení zkoušejícího a 5,52 měsíce oproti 5,62 měsíce podle hodnocení IRC v ramenu se zanubrutinibem a ibrutinibem).

U pacientů s mutací del(17p) byla u prvních 415 randomizovaných pacientů ORR hodnocená zkoušejícím 83,3 % (95% CI 62,5, 95,3; 20 z 24 pacientů) v ramenu se zanubrutinibem a 53,8 % (95% CI 33,4, 73,4; 14 z 26 pacientů) v ramenu s ibrutinibem. Na základě hodnocení IRC byly ORR 79,2 % (95% CI 57,8, 92,9; 19 z 24 pacientů) v ramenu se zanubrutinibem a 61,5 % (95% CI 40,6,

79,8; 16 z 26 pacientů) v ramenu s ibrutinibem. Při závěrečné analýze ORR u všech 652 randomizovaných pacientů byla ORR hodnocená zkoušejícím 86,7 % (95% CI 73,2, 94,9; 39 ze 45 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu se zanubrutinibem a 56,0 % (95% CI 41,3, 70,0; 28 z 50 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu s ibrutinibem. Na základě hodnocení IRC byly ORR 86,7 % (95% CI 73,2, 94,9; 39 ze 45 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu se zanubrutinibem a 64,0 % (95% CI 49,2, 77,1; 32 z 50 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu s ibrutinibem.

Pro PFS u celkem 652 zařazených pacientů byla v době průběžné analýzy ORR 12měsíční míra bez příhody hodnocená zkoušejícím 93,3 % (95% CI, 89,3, 95,9) v ramenu se zanubrutinibem a 83,1 % (95% CI, 77,3, 87,6) v ramenu s ibrutinibem; 12měsíční míra bez příhody hodnocená IRC byla 90,4 % (95% CI, 85,7, 93,6) v ramenu se zanubrutinibem a 81,7 % (95% CI, 75,8, 86,4) v ramenu s ibrutinibem. Se střední dobou sledování ve studii 24,3 měsíce (rozmezí: 0,1, 34,1) v ramenu se zanubrutinibem a 23,8 měsíce (rozsah: 0,1, 37,0) v ramenu s ibrutinibem při závěrečné analýze ORR byly 24měsíční míry bez příhody hodnocené zkoušejícím 78,4 % (95% CI, 72,3, 83,4) v ramenu se zanubrutinibem a 63,6 % (95% CI, 56,5, 69,8) v ramenu s ibrutinibem a 24měsíční míra bez příhody hodnocená IRC byla 77,4 % (95% CI, 71,2, 82,4) v ramenu se zanubrutinibem a 65,8 % (95% CI, 58,9, 71,9) v ramenu s ibrutinibem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BRUKINSA u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu lymfoplazmocytického lymfomu a zralých novotvarů B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) zanubrutinibu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) se zvyšují úměrně při dávce v rozsahu od 40 mg do 320 mg (0,13násobek až 1násobek doporučené denní dávky). Po opakovaném podávání po dobu jednoho týdne byla pozorována omezená systémová kumulace zanubrutinibu.

Geometrický průměr (%CV) ustálené denní AUC zanubrutinibu činí 2 099 (42 %) ng·h/ml po dávce 160 mg dvakrát denně, a 1 917 (59 %) ng·h/ml po dávce 320 mg jednou denně. Geometrický průměr (%CV) ustálené hodnoty C_{max} zanubrutinibu činí 299 (56 %) ng/ml po dávce 160 mg dvakrát denně, a 533 (55 %) ng/ml po dávce 320 mg jednou denně.

Absorpce

Medián t_{max} zanubrutinibu je 2 hodiny. Po podání vysoce tučného jídla (přibližně 1 000 kalorií s 50 % celkového kalorického obsahu z tuku) nebyly u zdravých subjektů pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách AUC nebo C_{max} zanubrutinibu.

Distribuce

Geometrický průměr (%CV) zdánlivého ustáleného distribučního objemu zanubrutinibu během terminální fáze (V_z/F) byl 522 l (71 %). Vazba zanubrutinibu na plazmatické proteiny je přibližně 94 % a poměr krev:plazma byl 0,7-0,8.

Metabolismus

Zanubrutinib je primárně metabolizován cytochromem P450(CYP)3A.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) zanubrutinibu je přibližně 2 až 4 hodiny po jedné perorální dávce 160 mg nebo 320 mg zanubrutinibu. Geometrický průměr (%CV) zdánlivé perorální clearance (CL/F) zanubrutinibu během terminální fáze byl 128 (61 %) l/h. Po jedné radioizotopicky značené

dávce 320 mg zanubrutinibu u zdravých subjektů bylo přibližně 87 % dávky zjištěno ve stolici (38 % v nezměněné podobě) a 8 % v moči (méně než 1 % v nezměněné podobě).

Zvláštní populace

Starší osoby

Na základě populační FK analýzy neměl věk (19 až 90 let, střední věk 65±12,5) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu (n = 1291).

Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie se zanubrutinibem.

Pohlaví

Na základě populační FK analýzy nemělo pohlaví (872 mužů a 419 žen) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu.

Rasa

Na základě populační FK analýzy neměla rasa (964 bělochů, 237 asiátů, 30 černochoů a 25 jiná rasa) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu.

Tělesná hmotnost

Na základě populační FK analýzy neměla tělesná hmotnost (36 až 149 kg, střední hmotnost 76,5±16,9 kg) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu (N=1291).

Porucha funkce ledvin

Eliminace zanubrutinibu ledvinami je minimální. Na základě populační FK analýzy neměla mírná a středně závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] \geq 30 ml/min, odhadovaná podle Cockcroft-Gaultovy rovnice) žádný vliv na expozici zanubrutinibu. Analýza byla založena na 362 pacientech s normální funkcí ledvin, mírnou poruchou funkce ledvin mělo 523 pacientů, středně závažnou poruchou funkce ledvin 303 pacientů, závažnou poruchou funkce ledvin mělo 11 pacientů a ESRD jeden pacient. Účinek závažné poruchy funkce ledvin (CrCl <30 ml/min) a dialýzy na farmakokinetiku zanubrutinibu není znám.

Porucha funkce jater

Celková hodnota AUC zanubrutinibu byla zvýšena o 11 % u subjektů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A), o 21 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a o 60 % u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) oproti hodnotě u subjektů s normální funkcí jater. Hodnota AUC nevázaného zanubrutinibu byla zvýšena o 23 % u subjektů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A), o 43 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a o 194 % u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) oproti hodnotě u subjektů s normální funkcí jater. Významná korelace byla pozorována skórem podle Child-Pugh, výchozí hodnotou sérového albuminu, výchozí hodnotou protrombinového času a hodnotou AUC nevázaného zanubrutinibu.

Studie in vitro

Enzymy CYP

Zanubrutinib je slabý induktor CYP2B6 a CYP2C8. Zanubrutinib není induktor CYP1A2.

Souběžné podávání s transportními substráty/inhibitory

Zanubrutinib je pravděpodobně substrátem P-gp. Zanubrutinib není substrátem nebo inhibítorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 nebo OATP1B3.

Farmakodynamické interakce

Jedna studie *in vitro* ukázala, že potenciální farmakodynamická interakce mezi zanubrutinibem a rituximabem je nízká a není pravděpodobné, že by zanubrutinib narušoval účinek protilátky anti-CD20 indukované ADCC.

Studie *in vitro*, *ex vivo* a studie na zvířatech ukázaly, že zanubrutinib nemá žádný nebo minimální účinek na aktivaci krevních destiček, expresi glykoproteinu nebo tvorbu krevních sraženin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Celkové toxikologické profily zanubrutinibu byly určeny perorálně u potkanů Sprague-Dawley při léčbě v trvání do 6 měsíců a psů beagle při léčbě v trvání 9 měsíců.

Ve studiích u potkanů s opakovanými dávkami a léčbou v trvání až 6 měsíců byla zaznamenána úmrtnost v souvislosti s testovaným přípravkem při dávce 1000 mg/kg/den (81násobek klinické AUC) s histopatologickými nálezy v gastrointestinálním traktu. Další nálezy byly zaznamenány především v pankreatu (atrofie, fibroplazie, krvácení a/nebo infiltrace zánětlivých buněk) při dávkách ≥ 30 mg/kg/den (3násobek klinické AUC), v kůži v okolí nosu/ústní dutiny/očí (infiltrace zánětlivých buněk, eroze/ulcerace) při dávkách od 300 mg/kg/den (16násobek klinické AUC), a dále v plicích (přítomnost makrofagů v alveolu) při dávce 300 mg/kg/den. Všechny tyto zjištěné stavy úplně nebo částečně odezněly po 6týdenním zotavení, s výjimkou nálezů na pankreatu, které se nepokládaly za klinicky relevantní.

Ve studiích u psů s opakovanými dávkami a léčbou po dobu až 9 měsíců byly zaznamenány nálezy v souvislosti s testovaným přípravkem především v gastrointestinálním traktu (měkká/vodnatá/mukoidní stolice), na kůži (vyrážka, červené zbarvení, ztlustění/odlupování) a v mezenterálních a mandibulárních mízních uzlinách a v mízních uzlinách v blízkosti střev a ve slezině (lymfoidní deplece nebo erytrofagocytóza) při dávkách od 10 mg/kg/den (3násobek klinické AUC) až 100 mg/kg/den (18násobek klinické AUC). Všechny tyto zjištěné stavy úplně nebo částečně odezněly po 6týdenním zotavení.

Karcinogenita/genotoxicita

Pro zanubrutinib nebyly provedeny studie kancerogenity.

Zanubrutinib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity (Amesově testu) ani nebyl klastogenní v testu chromozomových aberací v savčích buňkách (CHO) a nebyl klastogenní ani v mikronukleárních testech kostní dřeně *in vivo* u potkanů.

Vývojová a reprodukční toxicita

Kombinovaná studie samčí a samičí fertility a ranného embryonálního vývoje byla provedena na potkanech při perorálních dávkách zanubrutinibu 30, 100 a 300 mg/kg/den. Nebyl zaznamenán žádný účinek na samčí a samičí fertilitu, ale při nejvyšších testovaných dávkách byly zjištěny morfologické abnormality ve spermatu a zvýšená postimplantační ztráta. Dávka 100 mg/kg/den je přibližně 13krát vyšší než humánní terapeutická expozice.

Studie toxicity pro embryofetální vývoj byly provedeny u potkanů i králíků. Zanubrutinib byl podáván perorálně březím samicím potkanů během období organogeneze v dávkách 30, 75 a 150 mg/kg/den. Na všech úrovních dávek byly zaznamenány malformace srdce (2komorové nebo 3komorové srdce s incidencí 0,3 % až 1,5 %) při absenci maternální toxicity. Dávka 30 mg/kg/den je přibližně 5násobek humánní terapeutické expozice.

Podání zanubrutinibu březím samicím králíků během období organogeneze v dávkách 30, 70 a 150 mg/kg/den vedlo při nejvyšší dávce k postimplantačním ztrátám. Dávka 70 mg/kg je přibližně 25násobně vyšší než humánní terapeutická expozice a byla spojena s maternální toxicitou.

Ve studii toxicity při prenatalním a postnatalním vývoji byl zanubrutinib podáván perorálně potkanům v dávkách 30, 75 a 150 mg/kg/den od implantace po odstavení. Mláďata ze skupin se střední a vysokou dávkou měla před odstavením nižší tělesnou hmotnost, a všechny skupiny se všemi dávkami měly nepříznivé oční nálezy (např. katarakta, protruzi oka). Dávka 30 mg/kg/den je přibližně 5násobně vyšší než humánní terapeutická expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Tobolka

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irsko

Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1576/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na webovém portálu Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro další potvrzení účinnosti a bezpečnosti zanubrutinibu u pacientů s R/R MZL předloží držitel rozhodnutí o registraci závěrečnou zprávu o studii z poregistrační studie účinnosti (PAES): studie BGB-3111-308: globální, multicentrická, otevřená randomizovaná studie fáze 3 hodnotící zanubrutinib plus rituximab oproti lenalidomidu plus rituximab u pacientů s relabujícím/refrakterním lymfomem marginální zóny (NCT05100862).</p>	<p>do 4. čtvrtletí 2028</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky
zanubrutinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irsko
Tel. +353 1 566 7660
Email bg.ireland@beigene.com

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1576/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

BRUKINSA

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky
zanubrutinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky
120 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1576/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky zanubrutinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek BRUKINSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BRUKINSA užívat
3. Jak se přípravek BRUKINSA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BRUKINSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek BRUKINSA a k čemu se používá

BRUKINSA je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku zanubrutinib. Patří do třídy léčiv, nazývané inhibitory proteinkinázy. Tento lék působí tak, že blokuje Brutonovu tyrosinkinázu, což je bílkovina, která pomáhá rakovinným buňkám růst a přežít. Blokování této bílkoviny přípravkem BRUKINSA snižuje počet rakovinných buněk a zpomaluje zhoršování nádorového onemocnění.

BRUKINSA se používá k léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie (známé také jako lymfoplazmocytický lymfom), což je nádorové onemocnění ovlivňující typ bílých krvinek nazývaných B lymfocyty, které produkují příliš mnoho bílkoviny zvané IgM.

Tento lék se používá, pokud se onemocnění vrátilo nebo pokud současná léčba nezabrala nebo u pacientů, které nelze léčit chemoterapií společně s protilátkou (imunoterapií).

BRUKINSA se používá i k léčbě lymfomu marginální zóny. Jedná se o druh nádoru, který také postihuje B lymfocyty neboli B-buňky. Při lymfomu marginální zóny se abnormální B-buňky množí příliš rychle a žijí příliš dlouho. To může způsobit zvětšení orgánů, které jsou součástí přirozené obranyschopnosti organismu, jako například lymfatické uzliny a slezina. Abnormální B-buňky mohou rovněž postihnout další orgány, jako jsou žaludek, slinné žlázy, štítná žláza, oči, plíce, kostní dřeň a krev. Pacienti mohou trpět horečkou, úbytkem hmotnosti, únavou a nočním pocením, ale také příznaky související s oblastí, v níž se lymfom rozvine. Tento lék se používá při návratu onemocnění nebo selhání léčby.

BRUKINSA se také používá k léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL), což je jiný typ rakoviny ovlivňující B-buňky, která postihuje lymfatické uzliny. Tento léčivý přípravek se používá u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni pro CLL nebo u kterých se onemocnění vrátilo nebo nereagovalo na předchozí léčbu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BRUKINSA užívat

Neužívejte přípravek BRUKINSA

jestliže jste alergický(á) na zanubrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku BRUKINSA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud se u Vás někdy vyskytly neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo pokud užíváte jakékoli léky nebo doplňky, které zvyšují riziko krvácení (viz bod „**Další léčivé přípravky a přípravek BRUKINSA**“). Pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci nebo plánujete operaci, Váš lékař Vás může požádat, abyste přestal(a) přípravek BRUKINSA užívat po krátkou dobu (3 až 7 dnů) před operací nebo zákrokem u zubaře a po této operaci či zákroku,
- pokud máte nepravidelný srdeční tep nebo jste měl(a) v minulosti nepravidelný srdeční tep nebo závažné srdeční selhání, nebo pokud máte kterýkoli z následujících příznaků: dušnost, slabost, závrať, točení hlavy, mdloby nebo pocit na omdlení, bolest na hrudi nebo oteklé nohy,
- pokud Vám bylo někdy řečeno, že Vám hrozí zvýšené riziko infekcí. Během léčby přípravkem BRUKINSA může dojít k virové, bakteriální nebo plísňové infekci s následujícími možnými příznaky: horečka, zimnice, slabost, zmatenost, bolesti těla, příznaky nachlazení nebo chřipky, pocit únavy nebo dušnosti, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka),
- pokud jste někdy prodělal(a) nebo můžete mít žloutenku typu B. Je to proto, že přípravek BRUKINSA může žloutenku typu B znovu aktivovat. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří, aby zjistil případné známky této infekce,
- jestliže máte problémy s játry nebo s ledvinami,
- pokud jste nedávno podstoupil(a) nějakou operaci, zvláště pokud by to mohlo mít vliv na vstřebávání jídla nebo léků ze žaludku nebo střev,
- Pokud jste nedávno měl(a) nízký počet červených krvinek, buněk bojujících s infekcí (bílé krvinky) nebo krevních destiček,
- pokud se u Vás v minulosti vyskytl jiný zhoubný nádor, včetně karcinomy kůže (např. bazocelulární karcinom nebo dlaždicobuněčný karcinom). Používejte prosím ochranu proti slunci.

Vztahuje-li se na Vás cokoli z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užíváním tohoto přípravku se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Testy a kontrola před léčbou a během léčby

Laboratorní testy mohou během prvních několika týdnů léčby vykazovat lymfocytózu, což je zvýšení počtu bílých krvinek („lymfocytů“) v krvi. To se očekává a může to trvat několik měsíců. Neznamená to, že se Vaše nádorové onemocnění krve zhoršuje. Lékař zkontroluje Váš krevní obraz před léčbou a během léčby a ve vzácných případech Vám může dát jiný lék. Promluvte si s lékařem o tom, co výsledky testů znamenají.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS): rychlý rozpad rakovinných buněk během léčby rakoviny a někdy i bez léčby je příčinou neobvyklých hladin chemických látek v krvi. To může vést ke změnám funkce ledvin, abnormálnímu srdečnímu tepu nebo křečím. Váš lékař nebo jiný poskytovatel zdravotní péče může provést krevní testy pro kontrolu TLS.

Děti a dospívající

Přípravek BRUKINSA nemají užívat děti a dospívající, protože je nepravděpodobné, že by byl účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek BRUKINSA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem i přípravky vydávané bez lékařského předpisu, rostlinné přípravky a doplňky stravy. Je tomu tak proto, že přípravek BRUKINSA může ovlivnit způsob účinku některých léků. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku BRUKINSA.

BRUKINSA může způsobit snadnější krvácení. To znamená, že byste měl(a) informovat lékaře, pokud užíváte jiné léky, které zvyšují riziko krvácení. Patří sem takové léky jako:

- kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), jako je ibuprofen a naproxen,
- antikoagulancia, jako je warfarin, heparin a jiné léky k léčbě nebo prevenci krevních sraženin,
- doplňky stravy, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je rybí tuk, vitamin E nebo lněné semínko.

Vztahuje-li se na Vás cokoli z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užíváním přípravku BRUKINSA se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léků. – Účinky přípravku BRUKINSA a jiných léků se mohou ovlivňovat, pokud užíváte přípravek BRUKINSA s některým z následujících léků:

- antibiotika k léčbě bakteriálních infekcí – ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, nafcilin nebo rifampicin
- léky na plísňové infekce – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- léky na HIV infekci – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- léky k prevenci nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií – aprepitant
- léky na depresi – fluvoxamin, třezalka tečkovaná
- léky nazývané inhibitory kinázy k léčbě jiných nádorových onemocnění – imatinib
- léky na vysoký krevní tlak nebo bolest na hrudi – bosentan, diltiazem, verapamil
- léky na srdce/antiarytmika – digoxin, dronedaron, chinidin
- léky k prevenci záchvatů, k léčbě epilepsie nebo k léčbě bolestivých stavů obličejů nazývaných neuralgie trojklanného nervu – karbamazepin, mefenytoin, fenytoin
- léky na migrénu nebo tenzní bolesti hlavy – dihydroergotamin, ergotamin
- lék na extrémní spavost nebo jiné problémy se spánkem – modafinil
- lék na psychózu a Tourettův syndrom – pimoqid
- léky na anestezii – alfentanil, fentanyl
- léky nazývané imunosupresiva – cyklosporin, sirolimus, takrolimus

Přípravek BRUKINSA s jídlem

Grapefruity nebo sevillské pomeranče (hořké pomeranče) mají být v době, kdy užíváte přípravek BRUKINSA konzumovány s opatrností. Mohou zvyšovat množství přípravku BRUKINSA v krvi.

Těhotenství a kojení

Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět. Přípravek BRUKINSA nelze těhotenství používat. Není známo, zda přípravek BRUKINSA může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během užívání přípravku BRUKINSA, a ještě nejméně po dobu jednoho měsíce po ukončení užívání tohoto přípravku, používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Pokud používáte hormonální antikoncepci, jako jsou antikoncepční tablety nebo tělíška, musíte také používat bariérovou metodu antikoncepce (např. kondomy).

- Pokud otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.
- Během užívání tohoto přípravku nekojte. Přípravek BRUKINSA se může vylučovat do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po užití přípravku BRUKINSA můžete cítit únavu nebo závrať, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík

BRUKINSA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek BRUKINSA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 320 mg (4 tobolky) denně, užívaná buď jako 4 tobolky jednou denně, nebo 2 tobolky ráno a 2 tobolky večer.

Váš lékař může dávku upravit.

Užívejte tobolky ústy a zapijte je sklenicí vody, užívejte tobolky s jídlem nebo mezi jídly.

Užívejte tobolky každý den přibližně ve stejnou dobu.

Přípravek BRUKINSA působí nejlépe, pokud tobolku spolknete celou. Polykejte proto tobolky v celku. Neotvírejte je, nelámejte je ani je nekousejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku BRUKINSA, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku BRUKINSA, než jste měl(a), obraťte se ihned na lékaře. Balíček tobolek a tuto příbalovou informaci vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek BRUKINSA

Pokud vynecháte dávku, vezměte si ji v dalším plánovaném čase a pak pokračujte podle normálního plánu. Pokud užíváte přípravek BRUKINSA jednou denně, vezměte si další dávku následující den. Pokud lék užíváte dvakrát denně, ráno a večer, a zapomenete si jej vzít ráno, vezměte si další dávku večer. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolku. Pokud si nejste jistý(á), kdy máte užít další dávku, promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek BRUKINSA

Tento přípravek nepřestávejte užívat, dokud Vám Váš lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek BRUKINSA a ihned se obraťte na lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- svědivá vyrážka s vystouplými pupínky, potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla – je možné že se u Vás projevuje alergická reakce na lék.

Obraťte na lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto vedlejších účinků:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí):

- horečka, zimnice, bolesti těla, pocit únavy, příznaky rýmy nebo chřipky, dušnost, časté a bolestivé močení – může se jednat o známky infekce (virové, bakteriální nebo plísňové). Mohou zahrnovat infekce nosu, nosních dutin nebo hrdla (infekce horních cest dýchacích), zápal plic nebo infekce močových cest,
- závrať,
- kašel,
- modřiny nebo zvýšená tendence ke vzniku modřin; pohmožděniny,
- krvácení,
- krev v moči,
- průjem; lékař Vám může podat náhradu tekutin a solí nebo Vám dát další lék,
- zácpa,

- kožní vyrážka,
- bolest svalů a kostí,
- únava,
- vysoký krevní tlak
- krevní testy ukazující snížení počtu krvinek. Lékař by měl během léčby přípravkem BRUKINSA provádět krevní testy a kontrolovat počet krvinek.

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 lidí):

- infekce plic (infekce dolních cest dýchacích),
- reaktivace hepatitidy B (pokud se u Vás v minulosti vyskytla hepatitida B, může se vrátit)
- drobné krvácivé skvrnky pod kůží,
- krvácení z nosu,
- rychlá tepová frekvence, vynechávající tlukot srdce, slabý nebo nerovnoměrný puls, točení hlavy, dušnost, nepříjemný pocit na hrudi (příznaky problémů se srdečním rytmem),
- slabost,
- svědění kůže,
- oteklé ruce, kotníky nebo chodidla,
- nízký počet bílých krvinek s horečkou (febrilní neutropenie).

Méně časté (mohou postihovat až 1 z 100 lidí):

- krvácení do střev (krev ve stolici),
- neobvyklé hladiny chemických látek v krvi způsobené rychlým rozpadem rakovinných buněk (syndrom nádorového rozpadu) se vyskytly během léčby rakoviny a někdy i bez léčby.

Není známo:

- Zarudnutí a loupání kůže na velké ploše těla, které mohou být svědivé nebo bolestivé (generalizovaná exfoliativní dermatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#).^{*} Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek BRUKINSA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek BRUKINSA obsahuje

- Léčivou látkou je zanubrutinib (zanubrutinibum). Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík“).
 - pouzdro tobolky: želatina a oxid titaničitý (E 171)
 - potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol (E 1520).

Jak přípravek BRUKINSA vypadá a co obsahuje toto balení

BRUKINSA je bílá až téměř bílá tobolka na jedné straně označená černým nápisem „ZANU 80“. Tobolky jsou dodávány v plastové lahvičce s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v podmínkách registrace (registrací)

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) zanubrutinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o generalizované exfoliativní dermatitidě, získaným ze spontánních hlášení, včetně jednoho případu s blízkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a rechallenge výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi zanubrutinibem a generalizovanou exfoliativní dermatitidou za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující zanubrutinib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům o febrilní neutropenii z klinických hodnocení výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi zanubrutinibem a febrilní neutropenií za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku pro přípravky obsahující zanubrutinib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v podmínkách registrace (registrací)

Na základě vědeckých závěrů týkajících se zanubrutinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících zanubrutinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.