

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BRUKINSA 80 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 80 mg zanubrutinib

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde

22 mm lang, hvid til off-white, uigennemsigtig, hård kapsel med "ZANU 80" påtrykt med sort blæk

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BRUKINSA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med Waldenstrøms makroglobulinæmi (WM), som har modtaget mindst én tidligere behandling, eller til førstelinjebehandling af patienter, som er uegnede til kemo-immunterapi.

BRUKINSA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med marginal zone lymfom (MZL), som har modtaget mindst én tidligere anti-CD20-baseret behandling.

BRUKINSA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

4.2 Dosering og administration

Behandling med dette lægemiddel bør indledes og overvåges af en læge, der har erfaring med anvendelse af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede, daglige dosis zanubrutinib, er 320 mg. Den daglige dosis skal tages enten én gang dagligt (fire 80 mg kapsler) eller fordelt på to doser på 160 mg to gange dagligt (to 80 mg kapsler). Behandlingen med Brukinsa bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisjustering ved bivirkninger:

Anbefalede dosisændringer for zanubrutinib som følge af bivirkninger af grad 3 eller højere er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer som følge af bivirkninger

Uønsket hændelse	Bivirkningsf orekomst	Dosisændring (Startdosis: 320 mg én gang dagligt eller 160 mg to gange dagligt)
Ikke-hæmatologiske toksiciteter \geq grad 3	Første	Afbryd BRUKINSA Når toksiciteten er aftaget til \leq grad 1 eller baseline: Genoptag behandling ved 320 mg én gang dagligt eller 160 mg to gange dagligt
Grad 3 febril neutropeni	Anden	Afbryd BRUKINSA Når toksiciteten er aftaget til \leq grad 1 eller baseline: Genoptag behandling ved 160 mg én gang dagligt eller 80 mg to gange dagligt
Grad 3 trombocytopeni med signifikant blødning		
Grad 4 neutropeni (varende $>$ 10 på hinanden følgende dage)		
Grad 4 trombocytopeni (varende $>$ 10 på hinanden følgende dage)	Tredje	Afbryd BRUKINSA Når toksiciteten er aftaget til \leq grad 1 eller baseline: Genoptag behandling ved 80 mg én gang dagligt
	Fjerde	Seponer BRUKINSA

Asymptomatisk lymfocytose skal ikke betragtes som en bivirkning, og disse patienter skal fortsætte med at tage BRUKINSA.

Dosisændringer til samtidig terapi

Dosisændringer til brug med CYP3A-hæmmere eller -induktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2):

Tabel 2: Anbefalede dosisændringer ved samtidig administration af andre lægemidler

CYP3A	Samtidigt administreret lægemiddel	Anbefalet dosis
Hæmning	Stærk CYP3A-hæmmer (f.eks. posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg én gang dagligt
	Moderat CYP3A-hæmmer (f.eks. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefrugtjuice, pomerans)	80 mg to gange dagligt
Induktion	Stærk CYP3A-inducer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon)	Undgå samtidig brug. Overvej alternative midler med mindre CYP3A- induktion
	Moderat CYP3A-inducer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin)	

Glemt dosis:

Der bør ikke tages en dobbelt dosis for at erstatte en glemt dosis. Hvis en dosis ikke tages på det planlagte tidspunkt, bør næste dosis tages på i henhold til den normale plan.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for specifik dosisjustering hos ældre patienter (\geq 65 år).

Nedsat nyrefunktion

Dosisændring anbefales ikke for patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (CrCl \geq 30 ml/min, beregnet efter Cockcroft-Gault-ligningen). Der er begrænsede data om patienter med svært nedsat nyrefunktion og ESRD (n=12). Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min), og patienter, der er i dialyse, skal monitoreres for bivirkninger (Se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisændring er ikke nødvendig til patienter med mild (Child-Pugh klasse A), eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion er blevet behandlet i kliniske studier med BRUKINSA. Den anbefalede dosis af BRUKINSA for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er 80 mg oralt to gange dagligt. Sikkerheden af BRUKINSA er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat leverfunktion. Disse patienter skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger forbundet med BRUKINSA (Se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af BRUKINSA hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der forefindes ingen data.

Administration

BRUKINSA er til oral brug. De hårde kapsler kan tages med eller uden mad. Patienterne skal instrueres om at synke kapslerne hele med vand og om ikke at åbne, brække eller tygge kapslerne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning

Der er forekommet alvorlige og dødelige blødningshændelser hos patienter behandlet med BRUKINSA-monoterapi. Der er rapporteret om blødningshændelser grad 3 eller højere, herunder intrakranielt og gastrointestinal blødning, hæmaturi og hæmothorax, hos patienter. Blødningshændelser af enhver grad, herunder purpura og petekkier, forekom hos patienter med hæmatologiske maligniteter (se pkt. 4.8). Mekanismen bag blødningshændelserne er ikke helt afklaret.

BRUKINSA kan øge risikoen for blødning hos patienter, der får antitrombocyt- eller antikoagulationsbehandling, og patienterne skal monitoreres for tegn på blødning. Dosisændring kan være nødvendig for bivirkninger af grad 3 eller større som anbefalet (se pkt. 4.2). Warfarin eller andre vitamin K-antagonister bør ikke administreres sammen med BRUKINSA. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på blødning og fuldstændig blodtælling skal monitoreres. Overvej risiciene og fordelene ved antikoagulations- eller antitrombocytbehandling ved samtidig administration med BRUKINSA.

Infektioner

Dødelige og ikke-dødelige infektioner (herunder bakterielle, virale infektioner, svampeinfektioner eller sepsis) og opportunistiske infektioner (fx herpesvirus-, kryptokok-, aspergillus- og pneumocystis jiroveci-infektioner) er forekommet hos patienter behandlet med BRUKINSA-monoterapi. De infektioner, der forekom hos patienterne, var grad 3 eller højere (se pkt. 4.8). Den mest almindelige infektion grad 3 eller højere var pneumoni. Infektioner på grund af hepatitis B virus (HBV) reaktivering er også forekommet. Inden behandling med BRUKINSA påbegyndes, bør patientens HBV-status fastslås. Konsultation med en læge fra en leversygdom anbefales til patienter, der tester positivt for HBV eller har positiv hepatitis B-serologi, inden behandlingen påbegyndes. Patienter skal

overvåges og håndteres i henhold til de medicinske standarder for at forhindre reaktivering af hepatitis B.

Profylakse i henhold til standardbehandlingen for patienter, som har øget risiko for infektioner, skal overvejes. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion og behandles hensigtsmæssigt.

Cytopenier

Grad 3 eller 4, cytopenier herunder neutropeni, trombocytopeni og anæmi, baseret på laboratoriemålinger blev rapporteret hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med BRUKINSA-monoterapi (se pkt. 4.8). Monitorer fuldstændige blodtællinger hver måned under behandlingen (se pkt. 4.2).

Sekundære primære maligniteter

Sekundære primære maligniteter, herunder ikke-hudkarcinomer, er forekommet hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med BRUKINSA-monoterapi. Den hyppigste sekundære primære malignitet var hudcancer (basalcellecarcinom og planocellulært carcinom i huden). Patienten skal tilrådes at bruge solbeskyttelse.

Atrieflimren og atrieflagren

Atrieflimren og atrieflagren er forekommet hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med BRUKINSA-monoterapi, især hos patienter med kardielle risikofaktorer, hypertension og akutte infektioner. Monitorering for tegn og symptomer på atrieflimren og atrieflagren skal foretages og disse behandles hensigtsmæssigt.

Tumorlysesyndrom

Der er sjældent rapporteret om tumorlysesyndrom ved behandling med zanubrutinib, især hos patienter, der er behandlet for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Vurdér relevante risici (f.eks. stor tumorbelastning eller blodets urinsyre niveau) og tag passende forholdsregler. Overvåg patienterne nøje og behandl som relevant.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal bruge en højeffektiv præventionsmetode, mens de tager BRUKINSA (se pkt. 4.6).

BRUKINSA indeholder natrium

Lægemidlet indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Zanubrutinib metaboliseres hovedsageligt via enzymet cytochrom P450 3A (CYP3A).

Midler som kan øge plasmakoncentrationen af zanubrutinib

Samtidig brug af BRUKINSA og lægemidler, der stærkt eller moderat hæmmer CYP3A, kan øge eksponeringen for zanubrutinib.

Stærke CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af flere doser itraconazol (stærk CYP3A-hæmmer) øgede zanubrutinibs C_{\max} 2,6 gange og AUC 3,8 gange i raske frivillige.

Hvis der skal anvendes en stærk CYP3A-hæmmer (f.eks. posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), skal BRUKINSA-dosen reduceres til 80 mg (en kapsel) under brugen af hæmmeren. Overvåg patienten nøje for toksicitet, og følg dosisændringsvejledningen efter behov (se pkt. 4.2).

Moderate CYP3A-hæmmere

Fysiologisk baserede PK (PBPK) simuleringer viser, at samtidig administration af flere doser af en moderat CYP3A-hæmmer kan øge zanubrutinibs C_{max} og AUC med ca. 2 gange. Hvis der skal anvendes en moderat CYP3A-hæmmer (f.eks. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefrugtjuice, pomerans), skal BRUKINSA-dosen reduceres til 160 mg (to kapsler) under brugen af hæmmeren. Overvåg patienter nøje for toksicitet, og følg dosisændringsvejledningen efter behov (se pkt. 4.2).

Milde CYP3A-hæmmere

Simuleringer under faste betingelser tydede på, at de milde CYP3A-hæmmere (f.eks. cyclosporin og fluvoxamin) kan øge AUC for zanubrutinib med <1,5 gange. Dosisændring er ikke nødvendig i kombination med milde hæmmere. Overvåg patienter nøje for toksicitet, og følg dosisændringsvejledningen efter behov.

Grapefrugt og pomerans bør anvendes med forsigtighed under BRUKINSA-behandling, da disse indeholder moderate hæmmere af CYP3A (se pkt. 4.2).

Midler som kan sænke plasmakoncentrationen af zanubrutinib

Samtidig brug af zanubrutinib og stærke eller moderate inducere af CYP3A kan sænke plasmakoncentrationerne af zanubrutinib.

CYP3A-inducere

Samtidig administration af flere doser rifampin (stærk CYP3A-inducer) nedsatte C_{max} for zanubrutinib med 92 % og AUC med 93 % hos raske frivillige. Samtidig brug med stærke CYP3A-inducere (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampin, perikon) og moderate CYP3A-inducere (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør undgås (se pkt. 4.2). Samtidig administration af flere doser rifabutin (moderat CYP3A-inducer) nedsatte C_{max} for zanubrutinib med 48 % og AUC med 44 % hos raske forsøgspersoner. Milde CYP3A-induktorer kan anvendes med forsigtighed under BRUKINSA-behandling.

Syreneutraliserende midler

Der er ikke observeret klinisk signifikante forskelle i zanubrutinibs farmakokinetik ved samtidig administration af syreneutraliserende midler (protonpumpehæmmere, H₂-receptor antagonist).

Stoffer hvis plasmakoncentration kan ændres af zanubrutinib.

Zanubrutinib er en mild inducer af CYP3A og CYP2C19. Samtidig brug af zanubrutinib kan nedsætte plasmakoncentrationen af disse substratlægemidler.

CYP3A-substrater

Samtidig administration af flere doser zanubrutinib sænkede C_{max} for midazolam (CYP3A-substrat) med 30 % og AUC med 47 %. Lægemidler med smalt terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP3A (fx alfentanil, cyclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus og tacrolimus) bør anvendes med forsigtighed, da zanubrutinib kan nedsætte plasmaeksponeringen af disse lægemidler.

CYP2C19-substrater

Samtidig administration af flere doser zanubrutinib sænkede C_{\max} for omeprazol (CYP2C19-substrat) med 20 % og AUC med 36 %. Lægemidler med smalt terapeutisk indeks, der metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. S-mephenytoin) bør anvendes med forsigtighed, da zanubrutinib kan nedsætte plasmaeksponeringen af disse lægemidler.

Andre CYP-substrater

Der observeredes ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for S-warfarin (CYP2C9-substrat) ved samtidig administration med zanubrutinib.

Samtidig administration med transportsubstrater/-hæmmere

Samtidig administration af flere doser zanubrutinib øgede C_{\max} for digoxin (P-gp-substrat) med 34 % og AUC med 11 %. Der observeredes ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for rosuvastatin (BCRP-substrat) ved samtidig administration med zanubrutinib.

Samtidig administration af orale P-gp-substrater med et smalt terapeutisk indeks (f.eks. digoxin) skal anvendes med forsigtighed, da zanubrutinib kan øge deres koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception for kvinder

Data fra dyr har vist, at BRUKINSA kan give fosterskader, når det administreres til gravide kvinder (Se pkt. 5.3). Kvinder skal undgå at blive gravide, mens de tager BRUKINSA og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning. Derfor skal fertile kvinder bruge en højeffektiv præventionsmetode, mens de tager BRUKINSA og i op til 1 måned efter behandlingens afslutning. Det vides ikke på nuværende tidspunkt, om zanubrutinib kan mindske virkningen af hormonelle præventionsmidler, og derfor skal kvinder, der benytter hormonal prævention, også bruge en barrieremetode. Graviditetstest anbefales til kvinder med reproduktivt potentiale, før behandlingen påbegyndes.

Graviditet

BRUKINSA må ikke anvendes under graviditet. Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af BRUKINSA til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (Se pkt. 5.3).

Amning

Det er ikke kendt, om zanubrutinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk, og ingen ikke-kliniske undersøgelser blev udført. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Amning bør seponeres under behandling med Brukinsa.

Fertilitet

Der bemærkedes ingen virkning på fertiliteten hos han- og hunrotter, men der fandtes morfologiske abnormiteter i sæden og øget postimplantationstab blev bemærket ved 300 mg/kg/dag (Se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Brukinsa påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om træthed, svimmel og asteni hos nogle patienter, der tager BRUKINSA, og der skal tages højde herfor, når en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger (≥ 20 %) var øvre luftvejsinfektion[§] (33 %), blå mærker[§] (30 %), neutropeni[§] (28 %), blødning/hæmatom[§] (27 %), udslæt[§] (23 %) og muskuloskeletale smerter[§] (23 %) (tabel 3)

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller højere (>5 %) var neutropeni[§] (19%), lungebetændelse[§] (9 %), hypertension (7 %) og trombocytopeni[§] (6%).

Ud af de 1550 patienter, som blev behandlet med zanubrutinib, seponerede 2,9 procent af patienterne behandlingen på grund af bivirkninger. Den hyppigste bivirkning, der førte til seponering af behandlingen, var lungebetændelse[§] (1,4%). Der forekom en bivirkning, der førte til dosisreduktion, hos 5,7 % af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen er baseret på sammenlagte data fra 1550 patienter med B-celle maligniteter, herunder patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (N = 938), Waldenström-makroglobulinæmi (N = 249), mantelcellelymfom (N = 140), marginalzone-lymfom (N = 93), follikulært lymfom (N = 59) og andre typer af B-celle maligniteter (N = 71), behandlet med BRUKINSA i kliniske studier med en gennemsnitlige eksponeringsvarighed på 22,95 måneder.

Bivirkninger hos patienter behandlet med BRUKINSA for B-celle-maligniteter er grupperet nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende frekvens.

Tabel 3: Rapporterede bivirkninger i kliniske studier med patienter med B-celle-maligniteter

MedDRA systemorganklasse	MedDRA termer	Alle grader* (%)	Grad 3 eller højere (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje [§]	Meget almindelig (33)	2
	Pneumoni ^{#§}	Meget almindelig (18)	9
	Pneumoni	Meget almindelig (12)	7
	Infektion i nedre luftveje	Almindelig (5)	<1
	Urinvejsinfektion	Meget almindelig (12)	2
	Bronchitis	Almindelig (4)	<1
	Reaktivering af hepatitis B	Ikke almindelig (<1)	<1
Blod og lymfesystem	Neutropeni [§]	Meget almindelig (28)	19
	febril neutropeni	Almindelig (1)	1
	Trombocytopeni [§]	Meget almindelig (16)	6
	Anæmi [§]	Meget almindelig (14)	5
Nervesystemet	Svimmelhed [§]	Meget almindelig (11)	<1
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig (3)	1
Vaskulære sygdomme	Suggilation [§]	Meget almindelig (30)	<1
	Kontusion	Almindelig (18)	0
	Petekkier	Almindelig (7)	<1

	Purpura	Almindelig (5)	<1
	Ekkymose	Almindelig (2)	<1
	Blødning/Hæmatom [§] #	Meget almindelig (27)	3
	Hæmaturi	Meget almindelig (10)	<1
	Næseblod	Almindelig (7)	<1
	Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig (<1)	<1
	Hypertension [§]	Meget almindelig (13)	7
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig (19)	<1
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig (19)	2
	Forstoppelse	Meget almindelig (12)	<1
Hud og subkutane væv	Udslæt [§]	Meget almindelig (23)	<1
	Pruritus	Almindelig (7)	<1
	Generaliseret eksfoliativ dermatitis	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter [§]	Meget almindelig (23)	2
	Artralgi	Meget almindelig (13)	<1
	Rygmerter	Meget almindelig (10)	<1
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed [§]	Meget almindelig (16)	1
	Træthed	Meget almindelig (12)	1
	Asteni	Almindelig (4)	<1
	Perifert ødem	Almindelig (7)	<1
Metabolisme og ernæring	Tumorlysesyndrom ^{§#}	Ikke almindelig (<1)	<1
	Fald i absolut neutrofil ^{†±}	Meget almindelig (49)	21
Undersøgelser[†]	Fald i antal blodplader ^{†±}	Meget almindelig (36)	7
	Fald i hæmoglobin ^{†±}	Meget almindelig (23)	4

* Vurderingen af grader er baseret på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), version 4.03.

† Baseret på laboratoriemålinger.

± Procentsatser er baseret på antallet af patienter med både baseline og mindst én vurdering tilgængelig efter baseline.

§ Omfatter flere bivirkningstermer

Inkluderer hændelser med dødeligt udfald.

Anden særlig population

Ældre

Af de 1550 patienter, der blev behandlet med BRUKINSA, var 61,3% 65 år eller ældre. Forekomsten af bivirkninger grad 3 eller højere var en anelse højere blandt ældre patienter behandlet med zanubrutinib (60,3 % af patienter i alderen ≥ 65 i forhold til 54,0 % af patienter < 65 år). Ingen klinisk relevante forskelle i sikkerhed blev observeret mellem patienter ≥ 65 år og derunder.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af BRUKINSA hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot til BRUKINSA. I tilfælde af overdosering skal patienten monitoreres nøje og modtage hensigtsmæssig understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, Brutons tyrosinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EL03.

Virkningsmekanisme

Zanubrutinib er en hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). Zanubrutinib danner en kovalent binding med en cysteinrest på et aktivt sted i BTK, hvilket fører til hæmning af BTK-aktivitet. BTK er et signalmolekyle for B-celleantigenreceptor- (BSR) og cytokinreceptor-signalkæden. I B-celler fører BTK-signaler til aktivering af de signalkæder, der er nødvendige for B-celleproliferation, celletrafik, kemotaksi og adhæsion.

Farmakodynamisk virkning

BTK-mængde i PBMC'er og lymfeknudebiopsier

Den mediane BTK-mængde ved steady-state i perifere, mononukleære blodceller blev opretholdt på 100 % over 24 timer ved en samlet, daglig dosis på 320 mg hos patienter med B-celle-maligniteter. Den mediane BTK-mængde ved steady-state i lymfeknuder var 94 % til 100 % efter den anbefalede dosering.

Virkning på QT/QTc-interval og kardiell elektrofysiologi

Ved de anbefalede doser (320 mg én gang dagligt eller 160 mg to gange dagligt) var der ingen kliniske relevante virkninger på QTc-intervallet. Ved en enkelt dosis på 1,5 gange den maksimale anbefalede dosis (480 mg) forlængede zanubrutinib ikke QT-intervallet i et klinisk relevant omfang (dvs. ≥ 10 msec).

Kliniske data

Patienter med Waldenströms makroglobulinæmi (WM)

Sikkerheden og effekten af BRUKINSA ved WM blev undersøgt i et randomiseret ublindt multicenterstudie, der sammenlignede zanubrutinib og ibrutinib (ASPEN-studie) hos patienter, der var naive for BTK-hæmmere. Egnede patienter var mindst 18 år og havde en klinisk og definitiv histologisk diagnose på recidiverende/refraktær WM eller var behandlingsnaive i tilfælde, hvor de ansås for uegnede til standard kemo-immunterapiregimer af deres behandlende læge. Patienterne skulle opfylde mindst et kriterium for behandling i henhold til konsensuspanelets kriterier fra den syvende, internationale workshop om Waldenströms makroglobulinæmi (IWWM) og have målbar sygdom, defineret ved et IgM-niveau $> 0,5$ g/dl i serum. Patienter med MYD88-mutation (MYD88^{MUT}) blev tildelt til kohorte 1 (N = 201) og blev randomiseret 1:1 til at modtage enten zanubrutinib 160 mg to gange dagligt (Studiegruppe A) eller ibrutinib 420 mg én gang dagligt (Studiegruppe B), indtil sygdomsprogression, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet. Forsøgsdeltagere, som fandtes at have MYD88-vildtype (MYD88^{WT}) ved gensekventering (formodet at være til stede hos cirka 10 % af de tilmeldte forsøgsdeltagere), blev tilmeldt kohorte 2 (N = 28) og

modtog zanubrutinib 160 mg to gange dagligt i en tredje ikke-randomiseret studiegruppe (studiegruppe C).

I kohorte 1, (MYD88^{MUT}), var gennemsnitsalderen 70 år (interval 38-90 år), med 71 % og 60 % af patienterne behandlet med henholdsvis ibrutinib og zanubrutinib >65 år. 33 % af patienterne i zanubrutinib-studiegruppen og 22 % i ibrutinib var > 75 år, 67 % var mænd, og 91 % var kaukasere. Ved deres indtræden i studiet havde 44 % af patienterne i ibrutinib-studiegruppen og 46 % af patienterne i zanubrutinib-studiegruppen en høj score ud fra et internationalt, prognostisk scoring-system (IPSS). Et hundrede og fireogtres patienter havde recidiverende eller refraktær sygdom. Medianantallet af tidligere behandlinger var 1 (interval 1-8).

Den primære resultatmåling var raten af komplet respons (CR) eller meget god delvis respons (VGPR) vurderet af en uafhængig bedømmelseskomite (IRC) og tilpasset de opdaterede responskriterier fra sjette IWWM. De sekundære endepunkter for kohorte 1 omfatter væsentlig svarrate (MRR), responsvarighed, CR- eller VGPR-rate efter investigatorens skøn, og progressionsfri overlevelse (PFS).

Testningen for overlegenhed af det primære endepunkt for VGPR eller CR-hastighed krævede test i det recidiverende /refraktære analysesæt før testning i ITT-analysesættet. Gennemsnitlig opfølgning var 19,4 måneder.

Hos de recidiverende /refraktære patienter opnåede 19,8 % og 28,9 % VGPR eller CR på henholdsvis ibrutinib- og zanubrutinib-studiegruppen. Det primære effektendepunkt var ikke signifikant i det recidiverende/refraktære analysesæt (2-sidet p = 0,1160). Tabel 4 opsummerer svarene som vurderet af IRC for det recidiverende /refraktære og ITT-analysesæt. Respons blev observeret med zanubrutinib på tværs af undergrupper, inklusive MYD88WT-patienter (kohorte 2), der havde en VGPR- eller CR-rate på 26,9 % og en MRR på 50 %.

Tabel 4: Primær analyse af sygdomsrespons fra uafhængigt revisionsudvalg (ASPEN-studie)

Responskategori	Vurderet af uafhængig bedømmelseskomité		Vurderet af investigator	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Median opfølgningstid, måneder (interval)	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)
VGPR- eller CR-rate, 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)
Risikoforskel (%) ^b	10,7		10,2	
95 % CI ^a	(-2,5, 23,9)		(1,5, 22,0)	
p-værdi ^c	0,1160			
MRR (PR eller bedre), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % CI ^a	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)	(67,2, 84,7)	(67,0, 84,3)
Risikoforskel (%) ^b	-0,3		-0,5	
95 % CI	(-16,0, 9,,0)		(-12,2, 11,1)	
Varighed af primær respons				
Hændelsesfri rate ved % (95 % CI) ^d 18 måneder	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Procentdele er baseret på N.

^a 2-sidet Clopper-Pearson 95 % konfidensinterval.

^b Mantel-Haenszel absolut risikoforskel med 95 % konfidensintervallet beregnet ved hjælp af en normal approksimering og Sato standardfejl stratificeret efter stratificeringsfaktorer iht. IRT (stratum CXCR4 WT og UNK kombineres) og aldersgruppe (≤ 65 og > 65). Ibrutinib er referencegruppen.

^c Baseret på CMH-test stratificeret efter stratificeringsfaktorer pr. IRT (stratum CXCR4 WT og UNK kombineres) og aldersgruppe (≤ 65 og > 65)

^d Hændelsesfrie rater estimeres ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden med 95 % CI beregnet ved hjælp af Greenwoods formel.

Med yderligere opfølgning på studiet efter 30 måneder var den progressionsfrie overlevelsesfrekvens efter investigatorens skøn 77,6 % mod 84,9 % efter 30 måneder (ibrutinib vs zanubrutinib) med et estimeret samlet risikoforhold på 0,734 (95 % CI: 0,380, 1,415).

Patienter med marginal zone lymfom (MZL)

Effekten af zanubrutinib blev vurderet i et fase 2 ikke-blindet, multicenter, enkeltgruppeforsøg med 68 patienter med MZL, som havde modtaget mindst én tidligere anti-CD20-baseret behandling. Seksogtive (38,2 %) patienter havde ekstranodal MZL, 26 (38,2 %) havde nodal MZL, 12 (17,6 %) havde milt MZL, og hos 4 (6 %) patienter var undertypen ukendt. Zanubrutinib blev givet oralt i en dosis på 160 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianalderen for patienterne var 70 år (interval: 37 til 95), og 53 % var mænd. Mediantiden fra første diagnose var 61,5 måneder (interval: 2,0 til 353,6). Mediantallet af tidligere behandlinger var 2 (interval: 1 til 6), hvor 27,9 % patienter havde 3 eller flere linjer med systemisk behandling; 98,5 % (n=67) patienter havde tidligere modtaget rituximab-baseret kemoterapi og 85,3 % (n=58) patienter havde tidligere modtaget behandling med alkylende midler; 5,9 % patienter (n=4) havde tidligere stamcelletransplantation. Treogtres (92,6%) patienter havde en baseline ECOG-præstationsstatus på 0 eller 1. Toogtyve (32,4 %) patienter havde refraktær sygdom ved forsøgsstart.

Tumorrespons var i overensstemmelse med 2014 Lugano-klassifikationen, og det primære effektmål var den samlede responsrate vurderet af en uafhængig videnskabetisk komité.

Tabel 5: Effekteresultater hos patienter med MZL af uafhængig videnskabetisk komité

	Forsøg BGB-3111-214 (N=66)^a
SR (95 % CI)	68 % (55,6; 79,1)
KR	26 %
DR	42 %
Median RV i måneder (95 % KI)	IE (25,0, IE)
RV-hændelsesfri rate ^b ved 24 måneder, % (95 % KI)	72,9 (54,4; 84,9)
Median forsøgsopfølgning i måneder (min., maks.)	28,04 (1,64; 32,89)

^a To patienter i BGB-3111-214 var ikke evaluerbare for effektivitet på grund af central bekræftelse af MZL-transformation til diffust storcellet B-celle lymfom.

^b Hændelsesfrie rater blev estimeret ved Kaplan-Meier-metoden med 95 % KI'er estimeret ved hjælp af Greenwoods formel.

SR: samlet responsrate, KR: komplet respons, DR: delvis respons, RV: responsvarighed, KI: konfidensinterval, IE: ikke estimerbar

I BGB-3111-214 var mediantiden til respons 279 måneder (interval: 1,7 til 11,1 måneder). Efter en median forsøgsopfølgningstid på 28,04 måneder (interval: 1,64 til 32,89 måneder), har den mediane responsvarighed (RV) som vurderet af IRC ikke nået (95 % KI 25,0 måneder til IE), og i alt 72,9 % (95 % KI 54,4 til 84,9) af responderende patienter blev estimeret til at være hændelsesfrie 24 måneder efter første respons.

De overordnede responsrater observeret var ens på tværs af tre forskellige MZL-subtyper (ekstranodal, nodal og milt).

Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Effektiviteten af BRUKINSA hos patienter med CLL blev evalueret i to randomiserede kontrollerede forsøg.

BGB-3111-304: En international, fase 3, åben, randomiseret undersøgelse af zanubrutinib sammenlignet med Bendamustin plus Rituximab (BR) hos patienter med tidligere ubehandlet CLL.

BGB-3111-304 er et randomiseret multicenter-, åbent, aktivt kontrolleret fase 3-studie med zanubrutinib monoterapi og bendamustin i kombination med rituximab hos 479 patienter med tidligere ubehandlet CLL uden 17p-deletion (del(17p)) (studiegruppe A og B; Kohorte 1). BGB-3111-304 studiegruppe C (kohorte 2) er et multicenter-forsøgsgruppe med zanubrutinib monoterapi hos 110 patienter med tidligere ubehandlet CLL med centralt bekræftet del(17p).

Begge kohorter indskrev patienter på 65 år eller derover samt patienter mellem 18 og 65 år, som ikke var egnede til kemoimmunoterapi med fludarabin, cyklofosamid og rituximab (FCR).

De demografiske karakteristika og udgangsværdierne var generelt afbalancerede mellem studiegruppe A (zanubrutinib) og studiegruppe B (BR) i kohorte 1. I begge studiegrupper var gennemsnitsalderen 70,0 år, med en lidt højere andel af patienter på ≥ 75 år (26,1 %) i studiegruppe A sammenlignet med studiegruppe B (22,3 %) og en lidt lavere andel af patienter på 65-75 år (55,2 %) i studiegruppe A sammenlignet med studiegruppe B (58,4 %). I kohorte 1 havde 92,7 % af patienterne en udgangsværdi af ECOG-præstationsstatus på 0 eller 1 (93,7 % i studiegruppe A og 91,6 % i studiegruppe B). I kohorte 2 (studiegruppe C zanubrutinib) havde 87,3 % af patienterne en udgangsværdi af ECOG-præstationsstatus på 0 eller 1.

Både de demografiske karakteristika og udgangsværdierne var generelt ens mellem studiegruppe A (zanubrutinib) i Kohorte 1 og studiegruppe C (zanubrutinib) i Kohorte 2.

I kohorte 1 blev randomiseringen stratificeret efter alder (< 65 år vs. ≥ 65 år), Binet-stadie (C versus A eller B), det specifikke immunoglobulin "heavy chain variable"-region (IgV_H) mutationsstatus (muteret vs. umuteret) og geografisk region (Nordamerika versus Europa versus Asien og Stillehavsområdet). I alt 479 patienter blev randomiseret (intent-to-treat [ITT]-analysesæt), 241 til kontinuerlig monoterapi med zanubrutinib og 238 til 6 cykluser med behandling med bendamustin og rituximab (BR).

I kohorte 1 fik patienter i zanubrutinib-studiegruppen A 160 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I studiegruppen B fik patienterne bendamustin i en dosis på 90 mg/m²/dag de første 2 dage i hver cyklus i 6 cykluser og rituximab i en dosis på 375 mg/m² i cyklus 1 og i en dosis på 500 mg/m² i cyklus 2 til 6. Hver behandlingscyklus varede ca. 28 dage. I kohorte 2 (studiegruppe C) fik patienterne zanubrutinib 160 mg to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

For kohorte 1 var det primære endepunkt progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af en uafhængig central bedømmelseskomité (IRC). Sekundære endepunkter omfattede den samlede responsrate baseret på IRC-vurdering.

I kohorte 1 var gennemsnittet af opfølgningstiden for PFS på 25,0 måneder (interval: 0,0 til 41,4). PFS-raten efter 24 måneder var 85,5 % (95 % CI: 80,1, 89,6) for zanubrutinib og 69,5 % (95 % CI: 62,4, 75,5) for BR. I kohorte 2 var den gennemsnitlige varighed af opfølgningen for PFS på 27,9 måneder (interval: 1,0 til 38,8) og PFS-raten efter 24 måneder 88,9 % (95 % CI: 81,3, 93,6). ORR vurderet ved IRC i kohorte 2 var 90,0 % (95 % CI: 82,8, 94,9). Gennemsnitstiden til partielt respons eller højere som vurderet af IRC var 2,89 måneder (interval: 1,8, 14,2) og 2,86 måneder (interval: 1,9, 13,9) i zanubrutinib-studiegruppen i henholdsvis kohorte 1 og kohorte 2.

Effektivitetsresultaterne for kohorte 1 er præsenteret i tabel 6. Kaplan-Meier-kurverne for PFS for begge studiegrupper i kohorte 1 er vist i figur 1.

Tabel 6: Effektivitetsresultater i BGB-3111-304

	Kohorte 1* Patienter uden Del(17p)	
Slutpunkt	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustin + Rituximab (N=238)
Progressionsfri overlevelse [†]		
Antal hændelser, n (%)	36 (14.9)	71 (29.8)
Sygdomsprogression, n (%)	27 (11.2)	59 (24.8)
Død, n (%)	9 (3.7)	12 (5.0)
(95% CI), måneder ^a	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)
Risikoforhold (95% CI) ^b	0.42 (0.28, 0.63)	
P-værdi ^c	<0.0001	
Samlet responsprocent [†] % (95% CI)	94.6% (91.0, 97.1)	85.3% (80.1, 89.5)

Samlet svarprocent: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: komplet respons, CRi: komplet respons med ufuldstændig hæmatopoietisk genopretning, nPR: nodulært delvist respons, PR: delvist respons, PR-L: delvist respons med lymfocytom, CI: konfidensinterval, NE: ikke estimerbar, medianopfølgningstid for PFS var 25,0 måneder (95% CI: 24,6, 25,2).

* ITT-analysesæt

[†] Vurderet af uafhængig central bedømmelseskomité.

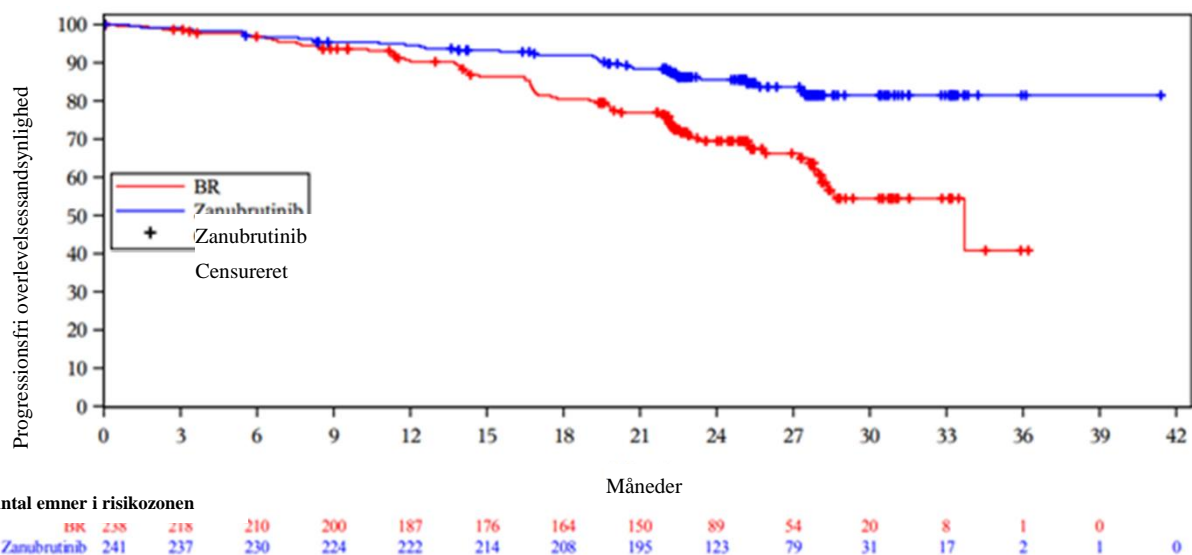
a Baseret på Kaplan-Meier-estimation.

b Baseret på en stratificeret Cox-regressionsmodel med bendamustin + rituximab som referencegruppe.

c Baseret på en stratificeret log-rank-test.

Ved en opdateret ad hoc-analyse med en medianopfølgning på 33,5 måneder for PFS forblev den investigator-vurderede PFS i overensstemmelse med den primære analyse med en HR på 0,33 (95 % CI: 0,22 til 0,48, beskrivende P<0,0001) i zanubrutinib studie-gruppen i forhold til BR-studiegruppen. Median PFS blev ikke nået med zanubrutinib-studiegruppen og var 39,2 måneder for BR-studiegruppen. 36 måneder efter randomisering blev 83,6 % af patienter behandlet med zanubrutinib og 55,1 % med BR estimeret til at være progressionsfrie og i live. Med en median opfølgning på 35,8 måneder blev median OS ikke nået for begge studiegrupper; 36-måneders OS rate-estimat var 90,9 % (95 % CI: 86,3 til 94,0) i henholdsvis zanubrutinib-studiegruppen og 89,5 % (95 % CI: 84,2 til 93,1) i BR-studiegruppen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for IRC-vurderet PFS i BGB-3111-304-kohorte 1 (ITT-population)



BGB-3111-305: Et randomiseret fase 3-studie af zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib hos patienter med recidiverende/refraktær (R/R) CLL

BGB-3111-305 er et randomiseret, multicenter-, åbent, fase 3, aktivt kontrolleret -forsøg. Der blev indskrevet 652 patienter med recidiverende eller refraktær CLL efter mindst én tidligere systemisk behandling. Patienterne blev randomiseret til enten zanubrutinib 160 mg oralt to gange dagligt eller ibrutinib 420 mg oralt en gang dagligt, som blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Randomiseringen blev stratificeret efter alder (< 65 år versus ≥ 65 år), geografisk område (Kina versus ikke-Kina), refraktær status (ja eller nej) og del(17p)/TP53-mutationsstatus (tilstede eller fraværende).

Demografiske udgangsværdier og sygdoms karakteristika var generelt afbalanceret mellem behandlingsstudiegruppen i ITT-analysesættet og i de første 415 randomiserede patienter.

I ITT-analysesættet var gennemsnitsalderen på 67,0 år i zanubrutinib-studiegruppen og 68,0 år i ibrutinib-studiegruppen. Størstedelen af patienterne i begge studiegrupper havde et ECOG PS på 0 eller 1 (97,9 % i zanubrutinib-studiegruppen; 96,0 % i ibrutinib-studiegruppen). Lignende demografiske karakteristika og udgangsværdier blev observeret hos de første 415 randomiserede patienter. Det gennemsnitlige antal af tidligere linjer af systemisk behandling er 1,0 i zanubrutinib-studiegruppen (interval, 1 til 6) og 1,0 i ibrutinib-studiegruppen (interval, 1 til 8) i både ITT-analysesættet og de første 415 randomiserede patienter.

Patienter, der tidligere var behandlet med en BTK-hæmmer, blev udelukket fra undersøgelse 305, og der foreligger begrænsede data for zanubrutinib efter forudgående behandling med en BCL 2-hæmmer.

Af i alt 652 patienter blev 327 patienter tildelt zanubrutinib monoterapi, 325 til ibrutinib monoterapi. Effektivitetsvurderingen er baseret på den præspecificerede interimanalyse af de første 415 randomiserede patienter i ITT-populationen. Af disse blev 207 randomiseret til zanubrutinib monoterapi, 208 til ibrutinib monoterapi. Effektivitetsresultater er præsenteret i tabel 7.

Det primære endepunkt var den samlede responsrate (ORR, defineret som delvis respons eller bedre).

Ved den præspecificerede ORR-interimsanalyse i de første 415 randomiserede patienter viste zanubrutinib non-inferioritet (1-sidet $p < 0,0001$) og overlegenhed (2-sidet $p = 0,0006$) i forhold til ibrutinib i forhold til det protokolspecificerede primære endepunkt ORR vurderet af investigator. Respons som bestemt af IRC viste også non-inferioritet for zanubrutinib i forhold til ibrutinib (1-sidet $p < 0,0001$). Ved den endelige ORR-analyse er ORR vurderet af investigator fortsat højere (79,5 % mod 71,1 %) i zanubrutinib-studiegruppen sammenlignet med ibrutinib-studiegruppen (deskriptiv $p = 0,0133$); ORR bestemt af IRC var også signifikant højere i zanubrutinib-studiegruppen sammenlignet med ibrutinib-studiegruppen, hvilket påviste overlegenhed (henholdsvis 80,4 % mod 72,9 %; 2-sidet $p = 0,0264$).

Tabel 7: Effektivitetsresultater i BGB-3111-305 (endelig analyse af alle 415 randomiserede patienter) af investigator (protokoldefineret primært endepunkt) og IRC-vurdering

Slutpunkt	Vurderet af investigator (protokoldefineret primært slutpunkt)		Vurderet af IRC	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Samlet responsprocent [§] 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)
Responsprocent ^a (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Non- inferioritet ^b	1-sidet p-værdi <0.0001		1-sidet p-værdi <0.0001	
Superiority ^c	2-sidet p-værdi 0.0006		2-sidet p-værdi 0.0121	
Varighed af respons ^d : 12-måneders hændelsesfri rate % (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)

Samlet svarprocent: CR + CRi + nPR + PR, CR: komplet respons, CRi: komplet respons med ufuldstændig hæmatopoietisk genopretning, nPR: nodulært delvist respons, PR: delvist respons, CI: konfidensinterval

Den gennemsnitlige varighed af respons som vurderet af investigator blev ikke nået i zanubrutinib-gruppen ved den endelige analyse, den gennemsnitlige studieopfølgningstid var 15,31 måneder (interval: 0,1, 23,1) i zanubrutinib-studiegruppen og 15,43 måneder (interval: 0,1, 26,0) i ibrutinib-studiegruppe.

[§] Hypotesetestning for noninferioritet af ORR ved interimanalysen er kun baseret på de første 415 randomiserede patienter med et 1-sidet signifikansniveau på 0,005.

^a Responsratio: estimeret forhold mellem den samlede responsrate i zanubrutinib-studiegruppe divideret med responsraten i ibrutinib-studiegruppen.

^b Stratificeret test i forhold til et nulresponsforhold på 0,8558.

^c Stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^d Kaplan-Meier-estimat.

Gennemsnitstiden for respons vurderet af investigator ved ORR-interimsanalysen hos de første 415 randomiserede patienter var på 5,59 måneder (interval: 2,7-14,1) i zanubrutinib-studiegruppen og 5,65 måneder (interval: 2,8-16,7) i ibrutinib-studiegruppen. Resultaterne vurderet ved IRC var konsistente (5,55 måneder vs. 5,63 måneder i henholdsvis zanubrutinib- og ibrutinib-studiegruppen). Ved den endelige ORR-analyse i alle 652 randomiserede patienter forblev gennemsnitstiden for respons uændret (5,59 måneder vs. 5,65 måneder som vurderet af investigator og 5,52 måneder vs. 5,62 måneder som vurderet af IRC i henholdsvis zanubrutinib- og ibrutinib-studiegruppen).

Hos patienter med del(17p)-mutation i de første 415 randomiserede patienter var ORR vurderet af investigator 83,3 % (95 % CI 62,5, 95,3; 20 ud af 24 patienter) i zanubrutinib-studiegruppen og 53,8 % (95 % CI 33,4, 73,4; 14 ud af 26 patienter) i ibrutinib-studiegruppen. Baseret på IRC-vurdering var ORR 79,2 % (95 % CI 57,8, 92,9; 19 ud af 24 patienter) i zanubrutinib-studiegruppen og 61,5 % (95 % CI 40,6, 79,8; 16 ud af 26 patienter) i ibrutinib-studiegruppen. Ved den endelige ORR-analyse i alle 652 randomiserede patienter var ORR vurderet af investigator 86,7 % (95 % CI 73,2, 94,9; 39 ud af 45 patienter med del(17p)-mutation) i zanubrutinib-studiegruppen og 56,0 % (95 % CI 41,3, 70,0; 28 ud af 50 patienter med del(17p)-mutation) i ibrutinib-studiegruppen. Baseret på IRC-vurdering var ORR

86,7 % (95 % CI 73,2, 94,9; 39 ud af 45 patienter med del(17p)-mutation) i zanubrutinib-studiegruppen og 64,0 % (95 % CI 49,2, 77,1; 32 ud af 50 patienter med del(17p)-mutation) i ibrutinib-studiegruppen.

For PFS hos de i alt 652 tilmeldte patienter var de 12-måneders begivenhedsfri satser vurderet af investigator på tidspunktet for ORR-interimsanalysen 93,3 % (95 % CI, 89,3, 95,9) for zanubrutinib-studiegruppen og 83,3 % (95 % CI, 89,3, 95,9) for zanubrutinib-studiegruppen. 1 % (95 % CI, 77,3, 87,6) for ibrutinib-studiegruppen; de 12-måneders hændelsesfrie satser vurderet af IRC var 90,4 % (95 % CI, 85,7, 93,6) for zanubrutinib-studiegruppen og 81,7 % (95 % CI, 75,8, 86,4) for ibrutinib-studiegruppen. Med en gennemsnitlige studieopfølgningstid på 24,3 måneder (interval: 0,1, 34,1) i zanubrutinib-studiegruppen og 23,8 måneder (interval: 0,1, 37,0) i ibrutinib-studiegruppen ved den endelige ORR-analyse var de 24-måneders hændelsesfrie satser vurderet af investigator 78,4 % (95 % CI, 72,3, 83,4) for zanubrutinib-studiegruppen og 63,6 % (95 % CI, 56,5, 69,8) for ibrutinib-studiegruppen, og de 24-måneders hændelsesfrie rater vurderet af IRC var 77,4 % (95 % CI, 71,2, 82,4) for zanubrutinib-studiegruppen og 65,8 % (95 % CI, 58,9, 71,9) for ibrutinib-studiegruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har givet dispensation fra forpligtelsen til at indsende resultaterne af undersøgelser med BRUKINSA i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af lymfoplasmatiske lymfom og til behandling af modne B-celle-neoplasmer (se afsnit 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Zanubrutinibs maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) stiger proportionalt over et doseringsinterval fra 40 mg til 320 mg (0,13 til 1 gang den anbefalede, samlede daglige dosis). Begrænset, systemisk akkumulation af zanubrutinib observeredes efter gentagen administration i én uge.

Det geometriske gennemsnit (% CV) af dagligt AUC for zanubrutinib ved steady-state er 2,099 (42 %) ng·h/ml efter 160 mg to gange dagligt og 1,917 (59 %) ng·h/ml efter 320 mg én gang dagligt. Det geometriske gennemsnit (% CV) af C_{max} for zanubrutinib ved steady-state er 299 (56 %) ng/ml efter 160 mg to gange dagligt og 533 (55 %) ng/ml efter 320 mg én gang dagligt.

Absorption

Median t_{max} af zanubrutinib er 2 timer. Der observeredes ingen klinisk signifikante forskelle i zanubrutinibs AUC eller C_{max} efter indtagelse af et fedtrigt måltid (ca. 1000 kalorier, hvoraf 50 % af det samlede kalorieindhold stammer fra fedt) hos raske forsøgspersoner.

Fordeling

Det geometriske gennemsnit (% CV) af tilsyneladende steady state-fordelingsvolumen for zanubrutinib i terminalfasen (V_z/F) var 522 l (71 %). Plasmaproteinbindingen af zanubrutinib er ca. 94 % og blod-plasma-forholdet var 0,7-0,8.

Metabolisme

Zanubrutinib metaboliseres hovedsageligt via cytochrom P450(CYP)3A.

Elimination

Middelhalveringstiden ($t_{1/2}$) af zanubrutinib er ca. 2-4 timer efter en enkelt oral dosis zanubrutinib på 160 mg eller 320 mg. Det geometriske gennemsnit (% CV) af tilsyneladende oral clearance (CL/F) for zanubrutinib i terminalfasen var 128 (61 %) l/t. Efter en enkelt radioaktivt mærket dosis

zanubrutinib på 320 mg hos raske forsøgspersoner blev ca. 87 % af dosen genvundet i fæces (38 % uændret) og 8 % i urin (mindre end 1 % uændret).

Særlige populationer

Eldre

Alder (19-90 år; gennemsnitsalder $65 \pm 12,5$) havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på zanubrutinibs farmakokinetik baseret på populations-PK-analyse. (N=1291).

Pædiatrisk population

Køn

Køn (872 mænd og 419 kvinder) havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på zanubrutinibs farmakokinetik baseret på populations-PK-analyse.

Race

Race (964 hvide, 237 asiater, 30 sorte og 25 kategoriseret som andre) havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på zanubrutinibs farmakokinetik baseret på populations-PK-analyse.

Legemsvægt

Legemsvægt (36-149, gennemsnitlig vægt $76,5 \pm 16,9$ kg) havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på zanubrutinibs farmakokinetik baseret på populations-PK-analyse (N=1291).

Nedsat nyrefunktion

Zanubrutinib gennemgår minimal, renal elimination. Baseret på populations-PK-analyse havde mildt og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $[CrCl] \geq 30$ ml/min estimeret ved Cockcroft-Gault ligning) ingen indflydelse på eksponering af zanubrutinib. Analysen var baseret på 362 patienter med normal nyrefunktion, 523 med let nedsat nyrefunktion, 303 med moderat nedsat nyrefunktion, 11 med svært nedsat nyrefunktion og en med ESRD. Virkningen af svært nedsat nyrefunktion ($CrCl < 30$ ml/min) og dialyse på zanubrutinibs farmakokinetik er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Det samlede AUC for zanubrutinib steg med 11 % hos forsøgspersoner med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A), med 21 % hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) og med 60 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion. Det ubundne AUC for zanubrutinib steg med 23 % hos forsøgspersoner med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A), med 43 % hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) og med 194 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion. Der blev observeret en signifikant sammenhæng mellem Child-Pugh-score, baseline serumalbumin, baseline serum bilirubin og baseline protrombintid med ubundet zanubrutinib AUC.

In vitro-studier

CYP-enzymmer

Zanubrutinib er en svag inducer af CYP2B6 og CYP2C8. Zanubrutinib er ikke en inducer af CYP1A2.

Samtidig administration med transportsubstrater/-hæmmere

Zanubrutinib er sandsynligvis et substrat for P-gp. Zanubrutinib er ikke et substrat for eller hæmmer af OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

Farmakodynamiske interaktioner

Et *in vitro*-studie viste, at den potentielle farmakodynamiske interaktion mellem zanubrutinib og rituximab er lav, og det er usandsynligt, at zanubrutinib interfererer med den anti-CD20 antistof-inducerede ADCC-effekt.

In vitro-, *ex vivo*- og dyreforsøg viste, at zanubrutinib ikke havde nogen eller minimal effekt på blodpladeaktivering, glykoproteinekspression og trombedannelse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

De generelle toksikologiske profiler for zanubrutinib blev karakteriseret oralt i Sprague-Dawley-rotter til op til 6 måneders behandling og hos beaglehunde for op til 9 måneders behandling.

I rottestudier med gentagen dosering og op til 6-måneders behandling blev testartikelrelateret dødelighed observeret hos rotter ved en dosis på 1000 mg/kg/dag (81x klinisk AUC) med histopatologiske fund i mave-tarm-kanalen. Andre fund blev hovedsageligt set i pancreas (atrofi, fibroplasia, blødning og/eller inflammatorisk celleinfiltration) ved doser ≥ 30 mg/kg/dag (3x klinisk AUC), i huden omkring næse/mund/øjne (inflammatorisk celleinfiltration, erosion/ulcus) fra dosis på 300 mg/kg/dag (16x klinisk AUC), og i lungerne (tilstedeværelse af makrofager i alveolerne) ved dosen på 300 mg/kg/dag. Alle disse fund var helt eller delvist reversible efter 6-ugers rekonvalescens med undtagelse af de pankreatiske fund, som ikke blev betragtet som klinisk relevante.

I hundestudier med gentagen dosering og op til 9-måneders behandling blev testartikelrelaterede fund hovedsageligt observeret i mave-tarm-kanalen (blød/vandig/slimholdig afføring), hud (udslæt, rød misfarvning og fortykket/skældannelse) og i de mesenteriske, mandibulære og tarmrelaterede lymfeknuder ved doser fra 10 mg/kg/dag (3x klinisk AUC) til 100 mg/kg/dag (18x klinisk AUC). Alle disse fund var helt eller delvist reversible efter 6-ugers rekonvalescens.

Carcinogenicitet/genotoksicitet

Carcinogenicitetsstudier er ikke blevet udført med zanubrutinib.

Zanubrutinib var ikke mutagen i en bakteriel mutagenicitetsanalyse (Ames), var ikke clastogen i en kromosomaberrationsanalyse i pattedyrsceller (CHO), og var ligeledes ikke clastogen i en *in vivo* micronukleusanalyse af knoglemarven hos rotter.

Udviklings- og reproduktionstoksicitet

En kombineret fertilitetsundersøgelse med mandlig og kvindelig og tidlig embryonal udvikling blev udført på rotter ved orale zanubrutinib-doser på 30, 100 og 300 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret nogen effekt på mandlig eller kvindelig fertilitet, men ved den højeste testede dosis blev der observeret morfologiske abnormiteter i sædceller og øget tab efter implantation. Dosen på 100 mg / kg / dag er ca. 13 gange højere end den humane terapeutiske eksponering.

Der er udført toksicitetsundersøgelser af den embryoføtale udvikling i både rotter og kaniner. Zanubrutinib blev administreret oralt til drægtige rotter under organogeneseperioden ved doser på 30, 75 og 150 mg/kg/dag. Hjertemisdannelser (hjerter med 2 eller 3 kamre med en incidens på 0,3 %-1,5 %) observeredes ved alle dosisniveauer med fravær af maternel toksicitet. Dosen på 30 mg/kg/dag er cirka 5 gange højere end den humane terapeutiske eksponering.

Administration af zanubrutinib til drægtige kaniner i organogeneseperioden ved 30, 70 og 150 mg/kg/dag resulterede i postimplantationstab ved den højeste dosis. Dosen på 70 mg/kg er cirka 25 gange højere end den humane terapeutiske eksponering og var forbundet med maternel toksicitet.

I et toksicitetsstudie af præ- og postnatal udvikling administreredes zanubrutinib oralt til rotter ved doser på 30, 75 og 150 mg/kg/dag fra implantation til og med afvænning. Kuldene fra mellem- og højdosisgrupperne havde mindsket kropsvægt inden afvænning, og alle dosisgrupper havde bivirkninger forbundet med okulære fund (f.eks. katarakt, fremspringende øjne). Dosen på 30 mg/kg/dag er cirka 5 gange højere end den humane terapeutiske eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat (E487)
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)

Trykfarve

Shellak (E904)
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholdere med børnesikret skrueåbning af polypropylen. Hver beholder indeholder 120 hårde kapsler.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2

D02 T380
Irland

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1576/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

22 november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City Nord Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60
Irland

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den producent, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Pligt til at gennemføre foranstaltninger efter godkendelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den angivne tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Forfaldsdato
Effektivitetsundersøgelse efter godkendelse (post-authorisation efficacy study, PAES): For yderligere at bekræfte effektiviteten og sikkerheden af zanubrutinib hos patienter med R/R MZL, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige forsøgsrapport for effektivitetsundersøgelsen efter godkendelsen (PAES): Forsøg BGB-3111-308: et globalt, multicenter, fase 3, ikke-blindet, randomiseret forsøg til undersøgelse af zanubrutinib plus rituximab versus lenalidomid plus rituximab hos patienter med recidiverende/refraktær marginal zone lymfom (NCT05100862).	Inden 4. kvartal 2028

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BRUKINSA 80 mg hårde kapsler
zanubrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel, hård, indeholder 80 mg zanubrutinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
120 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1576/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

BRUKINSA

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BRUKINSA 80 mg kapsler, hårde
zanubrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 80 mg zanubrutinib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
120 kapsler, hårde

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1576/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

BRUKINSA 80 mg hårde kapsler

zanubrutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du måtte få. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage BRUKINSA
3. Sådan skal du tage BRUKINSA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

BRUKINSA er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof zanubrutinib. Det tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes proteinkinasehæmmere. Dette lægemiddel virker ved at blokere Brutons tyrosinkinase, et protein i kroppen, der hjælper disse kræftceller med at vokse og overleve. Ved at blokere dette protein hjælper BRUKINSA med at reducere antallet af kræftceller. Det hæmmer også udviklingen af kræftsygdommen.

BRUKINSA anvendes til at behandle Waldenstrøms makroglobulinæmi (også kaldet lymfoplasmacytisk lymfom). Det er en kræft, der påvirker en type hvide blodlegemer kaldet B-lymfocytter, der producerer for meget af et protein kaldet IgM.

Denne medicin bruges, når sygdommen er kommet tilbage, eller behandlingen ikke har fungeret, eller hos patienter, der ikke kan få kemoterapi sammen med et antistof.

BRUKINSA bruges også til behandling af marginal zone lymfom. Dette er en type kræft, der også påvirker B-lymfocytter eller B-celler. Ved marginal zone lymfom formerer de unormale B-celler sig for hurtigt og lever for længe. Dette kan forårsage forstørrelse af organer, der er en del af kroppens naturlige forsvar, såsom lymfeknuder og milt. De unormale B-celler kan også påvirke forskellige organer, såsom mave, spytkirtel, skjoldbruskkirtel, øjne, lunger, knoglemarv og blod. Patienterne kan have feber, vægttab, træthed og svedeture om natten, men også symptomer, der afhænger af, hvor lymfomet udvikler sig. Denne medicin bruges, når sygdommen er vendt tilbage, eller behandlingen ikke har fungeret.

BRUKINSA bruges også til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), en anden type kræft, der rammer B-celler, og som involverer lymfeknuderne. Denne medicin anvendes til patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for CLL, eller når sygdommen er kommet tilbage eller ikke har reageret på tidligere behandling

2. Det skal du vide, før du begynder at tage BRUKINSA

Tag ikke BRUKINSA

hvis du er allergisk over for zanubrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager BRUKINSA:

- hvis du nogensinde har haft usædvanlige blå mærker eller blødning, eller hvis du tager andre lægemidler eller kosttilskud, der øger din risiko for blødning (Se punktet "**Brug af anden medicin sammen med BRUKINSA**"). Hvis du for nylig er blevet opereret, eller der er planlagt operation for dig, kan din læge bede dig om at stoppe med at tage BRUKINSA i kort tid (3-7 dage) før og efter operationen eller tandlægeindgrebet
- hvis du har uregelmæssige hjerteslag eller tidligere har haft uregelmæssige hjerteslag eller alvorligt hjertesvigt, eller hvis du oplever noget af det følgende: åndenød, svaghed, uklarhed, besvimelse eller nær-besvimelse, smerter i brystet eller hævede ben
- hvis du nogen sinde er blevet gjort opmærksom på, at du har højere risiko for infektioner. Du kan få virus-, bakterie- eller svampeinfektioner under behandling med BRUKINSA med følgende mulige symptomer: feber, kulderystelser, svaghed, forvirring, kropssmerter, forkølelses- eller influenzasymptomer, føle dig træt eller åndenød, gulfarvning af huden eller øjnene (gulsot).
- hvis du nogensinde har haft eller muligvis har hepatitis B. Dette skyldes, at BRUKINSA kan reaktivere hepatitis B-virus. Patienterne vil blive undersøgt nøje af deres læge for tegn på denne infektion, før behandling startes
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- hvis du for nylig er blevet opereret, specielt hvis det kan påvirke, hvordan din mave eller dine tarme absorberer mad eller medicin
- hvis du for nylig havde et lavt antal røde blodlegemer, infektionsbekæmpende celler eller blodplader i blodet
- hvis du tidligere har haft andre karcinomer, herunder hudkræft (f.eks. basalcellekræft eller pladeepitelkræft). Sørg for at beskytte dig mod solen

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Undersøgelser og kontrol før og under behandling

Laboratorietests kan vise lymfocytose, en stigning i hvide blodlegemer (lymfocytter) i dit blod i de første par uger af behandlingen. Dette er forventeligt og kan vare et par måneder. Det betyder ikke nødvendigvis, at din blodkræft bliver værre. Din læge vil undersøge dit blodtal før og under behandlingen, og i sjældne tilfælde kan lægen blive nødt til at give dig anden medicin. Din læge vil fortælle dig, hvad dine testresultater betyder.

Tumorlyssyndrom (TLS): Usædvanlige niveauer af kemikalier i blodet forårsaget af hurtig nedbrydning af kræftceller er sket under behandling af kræft og nogle gange endda uden behandling. Dette kan føre til ændringer i nyrefunktionen, unormal hjerterytme eller anfald. Din læge eller en anden sundhedsudbyder kan tage blodprøver for at tjekke for TLS.

Børn og unge

BRUKINSA bør ikke anvendes til børn og unge, da det er usandsynligt at det ville kunne fungere.

Brug af anden medicin sammen med BRUKINSA

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også håndkøbsmedicin, naturlægemidler og kosttilskud. Dette skyldes, at BRUKINSA kan påvirke den måde, lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, BRUKINSA virker på.

BRUKINSA kan gøre dig tilbøjelig til at bløde lettere. Det betyder, at du skal fortælle din læge, hvis du tager anden medicin, som kan øge din risiko for blødning. Dette inkluderer lægemidler såsom:

- acetylsalicylsyre (aspirin) og non-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAID'er), såsom ibuprofen og naproxen,
- antikoagulanter såsom warfarin, heparin eller andre midler til behandling eller forebyggelse af blodpropper,
- kosttilskud, som kan øge din risiko for blødning, såsom fiskeolie, vitamin E eller hørfrø.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager BRUKINSA, hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl).

Fortæl også din læge, hvis du tager et af følgende lægemidler – virkningerne af BRUKINSA eller anden medicin kan blive påvirket, hvis du tager BRUKINSA sammen med en af følgende lægemidler:

- antibiotika til behandling af bakterielle infektioner – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin eller rifampicin
- medicin mod svampeinfektioner – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- medicin mod hiv-infektion – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicin til forebyggelse af kvalme og opkast i forbindelse med kemoterapi – aprepitant
- medicin mod depression – fluvoxamin, perikon
- medicin kaldet kinasehæmmere til behandling af andre kræftformer – imatinib
- medicin mod forhøjet blodtryk eller smerter i brystet – bosentan, diltiazem, verapamil
- hjertemedicin/antiarytmika – digoxin, dronedaron, kinidin
- medicin til forebyggelse af anfald, til behandling af epilepsi eller til behandling af en smertefuld tilstand i ansigtet kaldet trigeminusneuralgi – carbamazepin, mephenytoin, phenytoin
- medicin mod migræne og klyngehovedpine – dihydroergotamin, ergotamin
- medicin mod ekstrem søvnighed og andre søvnproblemer – modafinil
- medicin mod psykose og Tourettes lidelse – pimozid
- medicin til anæstesi – alfentanil, fentanyl
- medicin, der kaldes immunsuppressive midler – ciclosporin, sirolimus, tacrolimus

BRUKINSA med mad

Grapefrugt eller pomerans (bitre appelsiner) skal indtages med forsigtighed omkring det tidspunkt, du tager BRUKINSA. Dette skyldes, at de kan øge mængden af BRUKINSA i dit blod.

Graviditet og amning

Du må ikke blive gravid, mens du tager dette lægemiddel. BRUKINSA må ikke anvendes under graviditet. Det vides ikke, om BRUKINSA vil skade dit ufødte barn.

Fertile kvinder skal anvende en højeffektiv præventionsmetode under behandling med BRUKINSA og i mindst en måned efter behandlingen. En barrieremetode (f.eks. kondomer) skal bruges sammen med hormonelle præventionsmidler, som f.eks. p-piller, p-sprøjte eller p-stav.

- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid.
- Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. BRUKINSA kan overføres til modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt eller svimmel, når du har taget BRUKINSA, og det kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer og betjene værktøjer og maskiner.

BRUKINSA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage BRUKINSA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 320 mg(4 kapsler) hver dag, *enten* som 4 kapsler én gang dagligt *eller* 2 kapsler om morgenen og 2 om aftenen.

Din læge vil muligvis justere dosen.

Kapslerne skal tages gennem munden med et glas vand sammen med mad eller mellem måltider.

Kapslerne skal tages på cirka samme tidspunkt hver dag.

BRUKINSA virker bedst, når den synkes hele. Synk derfor kapslerne hel. De må ikke åbnes, brækkes eller tygges.

Hvis du har taget for meget BRUKINSA

Kontakt straks en læge, hvis du har taget for meget BRUKINSA. Medbring kapselpakken og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage BRUKINSA

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den på det næste planlagte tidspunkt og derefter vende tilbage til den normale tidsplan. Hvis du tager BRUKINSA en gang dagligt, skal du tage din næste dosis den følgende dag. Hvis du tager medicinen to gange om dagen, om morgenen og om aftenen, og du har glemt at tage den om morgenen, skal du tage din næste dosis om aftenen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvornår du skal tage din næste dosis.

Hvis du holder op med at tage BRUKINSA

Du må ikke stoppe med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen siger, du skal.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage BRUKINSA, og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- kløende, ujævnt udslæt, vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals – du kan have en allergisk reaktion på lægemidlet.

Søg straks læge, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- feber, kulderystelser, kropssmerter, træthed, forkølelses- eller influenzasymptomer, åndenød, hyppig og smertefuld vandladning – dette kan være tegn på en infektion (virus-, bakterie- eller svampeinfektion). Det kan dreje sig om infektioner i næsen, bihulerne eller halsen (infektion i de øvre luftveje), lungebetændelse eller urinvejsinfektion.
- svimmelhed
- hoste
- blodudtrædninger eller øget tilbøjelighed til blodudtrædninger, blå mærker
- blødning
- blod i urinen
- diarré, din læge bliver muligvis nødt til at give dig væske og salterstatning eller et andet lægemiddel
- forstoppelse
- hududslæt
- ømme muskler og knogler

- træthed
- højt blodtryk
- blodprøver viser et reduceret antal blodlegemer. Din læge vil tage blodprøver under behandling med BRUKINSA for at kontrollere antallet af dine blodlegemer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- infektion i lungerne (infektion i de nedre luftveje)
- reaktivering af hepatitis B (hvis du tidligere har haft hepatitis B, kan sygdommen komme igen)
- små blødende pletter under huden
- næseblod
- hurtig hjertefrekvens, oversprunget hjerteslag, svag eller ujævn puls, følelse af at være uklar, kortåndethed, ubehag i brystet (symptomer på hjerterytmeproblemer)
- svaghed
- hudkløe
- hævede hænder, ankler eller fødder
- lavt antal hvide blodlegemer med feber (febril neutropeni)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tarmene (blod i afføringen)
- usædvanlige niveauer af kemikalier i blodet forårsaget af den hurtige nedbrydning af kræftceller er sket under behandling af kræft og nogle gange endda uden behandling (tumorlysesyndrom)

Ikke kendt:

- Rødme og afskalning af huden over et stort område af kroppen, som kan være kløende eller smertefuldt (generaliseret eksfoliativ dermatitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Du må ikke bortskaffe medicin via afløbet eller sammen med husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil hjælpe til beskyttelse af miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BRUKINSA indeholder

- Aktivt stof/aktive stoffer: zanubrutinib. Hver kapsel, hård, indeholder 80 mg zanubrutinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - kapselindhold: mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat (E487), kolloid vandfri silica, magnesiumstearat (se pkt. 2 "BRUKINSA indeholder natrium").
 - kapselskal: gelatine og titandioxid (E171)
 - trykfarve: shellak (E904), sort jernoxid (E172) og propylenglykol (E1520).

Udseende og pakningsstørrelser

BRUKINSA er en hvid til offwhite, hård kapsel med "ZANU 80" påtrykt med sort blæk på den ene side. Kapslerne leveres i en plastbeholder med børnesikret lukning. Hver beholder indeholder 60 eller 120 kapsler, hårde.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City Nord Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60, Irland

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for zanubrutinib, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om generaliseret eksfoliativ dermatitis fra spontane rapporter, herunder et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv medicinseponering og genudfordring, anser PRAC i det mindste en kausal sammenhæng mellem zanubrutinib og generaliseret eksfoliativ dermatitis som værende en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktoplysningerne for produkter, der indeholder zanubrutinib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om febril neutropeni fra kliniske forsøg, anser PRAC i det mindste en kausal sammenhæng mellem zanubrutinib og febril neutropeni som værende en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktoplysningerne for produkter, der indeholder zanubrutinib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for zanubrutinib er CHMP af den opfattelse, at benefit-/riskforholdet for det eller de lægemidler, der indeholder zanubrutinib, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.