

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRUKINSA 80 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg zanubrutinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Fehér vagy törtefehér, átlátszatlan kemény kapszula, amely 22 mm hosszú, fekete „ZANU 80” jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BRUKINSA monoterápiában Waldenström-féle makroglobulinaemiában (WM) szenvedő, legalább egy korábbi kezelésen átesett felnőtt betegek kezelésére, vagy kemo-immunterápiára alkalmatlan betegek első vonalbeli kezelésére javallt.

A BRUKINSA monoterápiaként marginális zóna limfómában (MZL) szenvedő, legalább egy korábbi anti-CD20-alapú kezelésen átesett felnőtt betegek kezelésére szolgál.

A BRUKINSA monoterápiaként krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ezzel a gyógyszerrel történő kezelésre egy olyan orvosnak kell javaslatot tennie és a kezelést felügyelnie, aki jártas a rákellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Adagolás

A zanubrutinib ajánlott napi teljes adagja 320 mg. A napi dózist vagy napi egyszer kell bevenni (négy 80 mg-os kapszula), vagy két 160 mg-os dózusra elosztva, napi kétszer (két 80 mg-os kapszula). A Brukinsa-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni.

A dózis módosításai mellékhatások esetén

A 3. vagy annál súlyosabb fokú mellékhatások esetén a zanubrutinib adagjának javasolt módosításait az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A javasolt dózismódosítások mellékhatások esetén

Mellékhatás	Mellékhatás előfordulása	A dózis módosítása (kezdő adag: naponta egyszer 320 mg vagy naponta kétszer 160 mg)
≥3. fokozatú nem hematológiai toxicitások	Első	Szakítsa meg a BRUKINSA kezelést. Miután a toxicitás ≤1. szintre vagy a kiindulási értékre visszaállt: Folytassa napi egyszeri 320 mg-os adaggal vagy napi kétszeri 160 mg-os adaggal.
3. fokozatú lázas neutropenia	Második	Szakítsa meg a BRUKINSA-kezelést. Miután a toxicitás ≤1. szintre vagy a kiindulási értékre visszaállt: Folytassa napi egyszeri 160 mg-os adaggal vagy napi kétszeri 80 mg-os adaggal
3. fokozatú thrombocytopenia jelentős vérzéssel		
4. fokozatú neutropenia (több mint 10 egymást követő napon át tartó)		
4. fokozatú thrombocytopenia (több mint 10 egymást követő napon át tartó)	Harmadik	Szakítsa meg a BRUKINSA-kezelést. Miután a toxicitás ≤1. szintre vagy a kiindulási értékre visszaállt: Folytassa napi egyszeri 80 mg-os adaggal
	Negyedik	Állítsa le a BRUKINSA-kezelést.

Az aszimptomatikus lymphocytosis nem tekintendő mellékhatásnak, és ezek a betegek folytassák a BRUKINSA szedését.

Dózismódosítások egyidejűleg alkalmazott kezelések esetén

Dózismódosítások CYP3A-inhibitorokkal vagy –induktorokkal együtt történő alkalmazás esetén (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont):

2. táblázat: Ajánlott dózismódosítások, ha más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák

CYP3A	Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer	Ajánlott adag
Inhibíció	Erős CYP3A-inhibitor (például pozakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg naponta egyszer
	Közepesen erős CYP3A-inhibitor (például eritromicin, ciprofloxacín, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grépfrútlé, keserűnarancs)	80 mg naponta kétszer
Indukció	Erős CYP3A-induktor (például karbamazepin, fenitoin, rifampin, közönséges orbáncfű)	Kerülje az együttes alkalmazást. Fontolja meg alternatív szerek alkalmazását, amelyek kevésbé indukálják a CYP3A enzimet
	Közepesen erős CYP3A-induktor (például boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin)	

Kihagyott dózis:

Kétszeres adagot nem szabad bevenni egy kihagyott adag pótlására. Ha egy adagot nem vesznek be a beütemezett időben, a következő adagot a rendes ütemezés szerint kell bevenni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél (≥ 65 év) nincs szükség speciális dózismódosításra.

Vesekárosodás

Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban (kreatinin clearance [CrCl] ≥ 30 ml/perc, Cockcroft–Gault-féle becslés szerint) nem javasolt az adag módosítása. Súlyos fokú vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekről (n=12) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A súlyos fokú vesebetegségben (CrCl < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialízisre járó betegeket obszerválni kell a mellékhatásokat illetően (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe (Child–Pugh A osztály) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B osztály) májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség dózismódosításra. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket kezelték a BRUKINSA klinikai vizsgálataiban. A súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C osztály) betegek számára a BRUKINSA ajánlott adagja naponta kétszer 80 mg szájon át. A BRUKINSA biztonságosságát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Szorosan obszerválja ezeket a betegeket a BRUKINSA mellékhatásait illetően (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A BRUKINSA biztonságosságát és hatásosságát betöltött 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

A BRUKINSA-t szájon át kell bevenni. A kemény kapszulákat étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a kapszulákat egészben, vízzel kell bevenniük, és azokat nem szabad kinyitniuk, eltörniük, illetve összerágniuk.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haemorrhagia

Súlyos és halálos kimenetelű vérzéses események fordultak elő olyan betegeknél, akiket BRUKINSA-monoterápiával kezeltek. A betegeknél 3. vagy annál súlyosabb fokú vérzéses eseményekről számoltak be, ideértve az intracranialis és gastrointestinalis vérzést, haematuriát és haemothoraxot is (lásd 4.8 pont). A hematológiai rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő betegeknél bármely fokú vérzés előfordult, beleértve a purpurát és a petechiát is. A vérzéses események mechanizmusa nem teljesen ismert.

A BRUKINSA növelheti a vérzés kockázatát azoknál a betegeknél, akik trombotagátló vagy antikoaguláns kezelést kapnak, így ezeket a betegeket obszerválni kell a vérzés jeleit illetően. A 3. vagy annál súlyosabb fokú mellékhatások esetén dózismódosításokra lehet szükség az ajánlott módon (lásd 4.2 pont). Warfarin vagy más K–vitamin-antagonisták nem alkalmazhatók együtt a BRUKINSA-val. A betegeket obszerválni kell a vérzés jeleit és tüneteit illetően, valamint a teljes vérképet is

ellenőrizni kell. Mérlegelje a BRUKINSA-val együtt alkalmazott antikoaguláns vagy trombotagátló kezelés kockázatait és előnyeit.

Fertőzések

Halálos és nem halálos kimenetelű fertőzések (ideértve a bakteriális, vírusos, gombás fertőzéseket vagy szepszist), opportunist fertőzések (pl. herpeszvírus, cryptococcus, aspergillus és pneumocystis jiroveci fertőzések) fordultak elő a BRUKINSA-monoterápiával kezelt betegeknél. A betegeknél 3. vagy annál súlyosabb fokú fertőzések fordultak elő (lásd 4.8 pont). A leggyakoribb 3. vagy annál súlyosabb fokú fertőzés a pneumonia volt. Előfordultak a hepatitisz B vírus (HBV) reaktivációja miatti fertőzések is. A BRUKINSA-kezelés elkezdése előtt meg kell határozni a betegek HBV szerológiai státuszát. A pozitív HBV teszteredménnyel vagy pozitív hepatitisz B szerológiával rendelkező betegeknél a kezelés elkezdése előtt hepatológus szakorvossal való konzultáció ajánlott. A betegeket az egészségügyi irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni a hepatitisz B reaktivációjának megelőzése érdekében. A szakmai irányelveknek megfelelően fontolja meg a profilaxist azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a fertőzés kockázata. A betegeket obszerválni kell a fertőzés jeleire és tüneteire nézve, és megfelelő kezelésben kell őket részesíteni.

Cytopeniák

Laboratóriumi mérések alapján meghatározott 3. vagy 4. fokú cytopeniákat, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és az anaemiát, jelentettek a BRUKINSA-monoterápiával kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A kezelés alatt havonta ellenőrizze a teljes vérképet (lásd 4.2 pont).

Második primer malignus daganatok

Második primer malignus daganatok, ideértve a nem bőr eredetű karcinómát is, fordultak elő a BRUKINSA-monoterápiával kezelt betegeknél. A leggyakoribb második primer malignus daganat a bőrrák (bazálsejtes karcinóma és a bőr laphámsejtes karcinómája) volt. Javasolja a betegeknél, hogy védekezzenek a nap ellen.

Pitvarfibrilláció és pitvarlebegés

Pitvarfibrilláció és pitvarlebegés fordult elő a BRUKINSA-monoterápiával kezelt betegeknél, különösen cardialis kockázati tényezőkkel rendelkező, hipertóniás és akut fertőzésekben szenvedő betegeknél. Monitorozza a pitvarfibrilláció és a pitvarlebegés jeleit és tüneteit, és szükség szerint kezelje azokat.

Tumorzórási-szindróma

A zanubrutinib-terápia kapcsán ritkán számoltak be tumorlízis-szindrómáról, különösen olyan betegeknél, akiket krónikus limfocitás leukémia (CLL) miatt kezeltek. Értékelni kell a releváns kockázatokot (pl. magas tumorterhelés vagy a vér húgysavszintje), és megfelelő óvintézkedéseket kell tenni. A betegeket szorosan monitorozni kell, és megfelelő módon kell kezelni.

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a BRUKINSA-kezelés alatt (lásd 4.6 pont).

A BRUKINSA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A zanubrutinibet elsősorban a citokróm P450 3A (CYP3A) enzim metabolizálja.

A zanubrutinib plazmakoncentrációját esetlegesen növelő szerek

A BRUKINSA és olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek erősen vagy közepes mértékben gátolják a CYP3A enzimet, növelheti a zanubrutinib ra való expozíciót.

Erős CYP3A-inhibitorok

Az itraconazol (erős CYP3A-inhibitor) többszöri dózisának egyidejű alkalmazása a zanubrutinib C_{max} -értékét 2,6-szeresére, az AUC-t pedig 3,8-szeresére növelte egészséges alanyoknál.

Ha erős CYP3A-inhibitor (például pozakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromicint, indinavirt, lopinavirt, ritonavirt, telaprevirt) kell alkalmazni, az inhibitor alkalmazásának időtartamára csökkentse a BRUKINSA adagját 80 mg-ra (egyetlen kapszula). Szorosan obszerválja a beteget a toxicitást illetően, és szükség szerint kövesse a dózismódosításra vonatkozó útmutatást (lásd 4.2 pont).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok

A fiziológiás alapú farmakokinetikai szimulációk azt jelzik, hogy egy közepesen erős CYP3A-inhibitor többszöri dózisának együttes alkalmazása növelheti a zanubrutinib C_{max} és AUC értékét megközelítőleg a kétszeresére. Ha közepesen erős CYP3A inhibitor (például eritromicint, ciprofloxacint, diltiazemet, dronedaront, flukonazol, verapamilt, aprepitantot, imatinibet, grépfrútlét, keserűnarancsot) kell alkalmazni, az inhibitor alkalmazásának időtartamára csökkentse a BRUKINSA adagját 160 mg-ra (két kapszula). Szorosan obszerválja a beteget a toxicitást illetően, és szükség szerint kövesse a dózismódosításra vonatkozó útmutatást (lásd 4.2 pont).

Gyenge CYP3A-inhibitorok

Az éhomi ban végzett szimulációk azt jelzik, hogy a gyenge CYP3A-inhibitorok (például ciklosporin és fluvoxamin) <1,5-szeresére növelhetik a zanubrutinib AUC-értékét. Gyenge inhibitorokkal való együttes alkalmazáskor nincs szükség dózismódosításra. Szorosan obszerválja a beteget a toxicitást illetően, és szükség szerint kövesse a dózismódosításra vonatkozó útmutatást.

A grépfrútlé és a keserűnarancs a BRUKINSA-kezelés alatt óvatosan alkalmazandó, mivel ezek közepesen erős CYP3A-inhibitorokat tartalmaznak (lásd 4.2 pont).

A zanubrutinib plazmakoncentrációját esetlegesen csökkentő szerek

A zanubrutinib és erős vagy közepesen erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása csökkentheti a zanubrutinib plazmakoncentrációját.

CYP3A-inuktorok

A rifampin (erős CYP3A-induktor) többszöri adagjának egyidejű alkalmazása a zanubrutinib C_{max} értékét 92%-kal, az AUC-t pedig 93%-kal csökkentette egészséges alanyoknál. Egyidejű alkalmazását erős CYP3A-induktorokkal (például karbamazepin, fenitoin, rifampin, közönséges orbáncfű) és közepesen erős CYP3A-induktorokkal (például boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) kerülni kell (lásd 4.2 pont). A rifabutin (közepesen erős CYP3A-induktor) többszöri adagjának egyidejű alkalmazása a zanubrutinib C_{max} -értékét 48%-kal, az AUC-t pedig 44%-kal csökkentette egészséges alanyoknál. A gyenge CYP3A-induktorok óvatosan alkalmazhatók a BRUKINSA-kezelés alatt.

Gyomorsavcsökkentő szerek

Gyomorsavcsökkentő szerekkel (protonpumpagátlók, H₂-receptor antagonisták) történő egyidejű alkalmazás esetén nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket a zanubrutinib farmakokinetikájában.

Szerek, amelyeknek a plazmakoncentrációját a zanubrutinib megváltoztathatja

A zanubrutinib a CYP3A és CYP2C19 gyenge induktora. A zanubrutinib egyidejű alkalmazása csökkentheti ezeknek a szubsztrát gyógyszereknek a plazmakoncentrációját.

CYP3A-szubsztrátok

A zanubrutinib többszöri adagjának egyidejű alkalmazása a midazolám (CYP3A-szubsztrát) C_{max} értékét 30%-kal, az AUC-t pedig 47%-kal csökkentette. Azokat a szűk terápiás indexű gyógyszereket, amelyeket a CYP3A metabolizál (például alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, szirolimusz és takrolimusz), óvatosan kell alkalmazni, mivel a zanubrutinib csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmaexpozícióját.

CYP2C19-szubsztrátok

A zanubrutinib többszöri adagjának egyidejű alkalmazása az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát) C_{max} értékét 20%-kal, az AUC-t pedig 36%-kal csökkentette. Azokat a szűk terápiás indexű gyógyszereket, amelyeket a CYP2C metabolizál (például az *S*-mefentoin), óvatosan kell alkalmazni, mivel a zanubrutinib csökkentheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmaexpozícióját.

Egyéb CYP-szubsztrátok

Klinikailag szignifikáns különbségeket nem figyeltek meg az *S*-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) farmakokinetikájában a zanubrutinibbel történő egyidejű alkalmazás esetén.

Egyidejű alkalmazás más transzport szubsztrátokkal/inhibitorokkal

A zanubrutinib többszöri adagjának egyidejű alkalmazása a digoxin (P-gp-szubsztrát) C_{max}-értékét 34%-kal, az AUC-t pedig 11%-kal növelte. Klinikailag szignifikáns különbségeket nem figyeltek meg a rozuvasztatin (BCRP-szubsztrát) farmakokinetikájában a zanubrutinibbel történő egyidejű alkalmazás esetén.

A szűk terápiás indexű P-gp szubsztrátok (például digoxin) szájon át való egyidejű alkalmazását óvatosan kell végezni, mivel a zanubrutinib növelheti ezek koncentrációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

Az állatoknál tapasztalt eredmények alapján a BRUKINSA magzati károsodást okozhat terhes nőknél történő alkalmazás esetén (lásd 5.3 pont). A BRUKINSA szedése alatt, valamint a kezelés befejezése után legfeljebb 1 hónapig a nőknek kerülniük kell a teherbeesést. Ezért a fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a BRUKINSA-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után legfeljebb 1 hónapig. Jelenleg nem ismert, hogy a zanubrutinib csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlókat alkalmazó nőknek barrier típusú fogamzásgátlást is alkalmazniuk kell. Terhességi teszt javasolt a fogamzóképes nők esetében a terápia megkezdése előtt.

Terhesség

A BRUKINSA-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni. A BRUKINSA terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a zanubrutinib vagy metabolitjai kiválasztódnak a humán anyatejbe, és nem végeztek nem klinikai vizsgálatokat. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A BRUKINSA-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Patkányoknál nem figyeltek meg sem a hím, sem a nőstény termékenységre gyakorolt hatásokat, de megfigyelték a sperma morfológiai rendellenességeit és a posztimplantációs veszteség növekedését 300 mg/ttkg/nap adagnál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BRUKINSA nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A BRUKINSA-kezelésben részesülő betegek némelyikénél fáradtságról, szédülésről és erőtleneségről számoltak be, amit figyelembe kell venni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek értékelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló mellékhatások ($\geq 20\%$) a következők voltak: felső légúti fertőzés[§] (33%), véraláfutás[§] (30%)[§], neutropenia[§] (28%), haemorrhagia/haematoma[§] (27%), bőrkiütés[§] (23%) és csont- és izomrendszeri fájdalom[§] (23%) (3. táblázat).

A leggyakoribb 3. vagy annál súlyosabb fokú mellékhatások ($>5\%$) a következők voltak: neutropenia[§] (19%), pneumonia[§] (9%), hypertonia (7%) és thrombocytopenia[§] (6%).

Az 1550, zanubrutinibbel kezelt beteg 2,9%-a hagyta abba a kezelést mellékhatások miatt. A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a pneumonia[§] (1,4%) volt. A betegek 5,7%-ánál merült fel dóziscsökkentéshez vezető mellékhatás.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A biztonságossági profil a 22,95 hónap medián expozíciós idejű klinikai vizsgálatokban BRUKINSA-val kezelt 1550, többek között krónikus limfocitás leukémiában (n=938), Waldenström-makroglobulinémiában (n=249), köpenysejtes limfómában (n=140), marginális zónás limfómában (N=93), follikuláris limfómában (n=59) és más típusú B-sejtes rosszindulatú daganatos betegségben (n=71) szenvedő beteg összesített adatain alapul.

A B-sejtes malignus daganatok miatt BRUKINSA-val kezelt betegeknél előforduló mellékhatások felsorolása az alábbiakban található szervrendszeri osztály és gyakoriság szerint csoportosítva. A mellékhatások előfordulási gyakoriságainak meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra.

3. táblázat: B-sejtes malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszer	MedDRA kifejezések	Minden kategória *(%)	3. súlyossági fokú vagy súlyosabb (%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés [§]	Nagyon gyakori (33)	2
	Pneumonia ^{§#}	Nagyon gyakori (18)	9
	Pneumonia	Nagyon gyakori (12)	7
	Alsó légúti fertőzés	Gyakori (5)	<1
	Húgyúti fertőzés	Nagyon gyakori (12)	2
	Bronchitis	Gyakori (4)	<1
	Hepatitisz B reaktiváció	Nem gyakori (<1)	<1
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia [§]	Nagyon gyakori (28)	19
	Thrombocytopenia [§]	Nagyon gyakori (16)	6
	Anaemia [§]	Nagyon gyakori (14)	5
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés [§]	Nagyon gyakori (11)	<1
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció	Gyakori (3)	1
Érbetegségek és tünetek	Véraláfutás [§]	Nagyon gyakori (26)	<1
	Zúzódás	Nagyon gyakori (18)	0
	Petechia	Gyakori (7)	<1
	Purpura	Gyakori (5)	<1
	Ecchymosis	Gyakori (2)	<1
	Haemorrhagia/haematoma ^{§ #}	Nagyon gyakori (27)	3
	Haematuria	Nagyon gyakori (10)	<1
	Orrvérzés	Gyakori (7)	<1
	Gastrointestinalis haemorrhagia	Nem gyakori (<1)	<1
	Hypertonia [§]	Nagyon gyakori (13)	7
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés	Nagyon gyakori (19)	<1
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori (19)	2
	Székrekedés	Nagyon gyakori (12)	<1

MedDRA szervrendszer	MedDRA kifejezések	Minden kategória *(%)	3. súlyossági fokú vagy súlyosabb (%)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés [§]	Nagyon gyakori (23)	<1
	Pruritus	Gyakori (7)	<1
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetek	Csont- és izomrendszeri fájdalom [§]	Nagyon gyakori (23)	2
	Arthralgia	Nagyon gyakori (13)	<1
	Hátfájás	Nagyon gyakori (10)	<1
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség [§]	Nagyon gyakori (16)	1
	Kimerültség	Nagyon gyakori (12)	1
	Asthenia	Gyakori (4)	<1
	Perifériás ödéma	Gyakori (4)	<1
Anyagcsere- és táplálkozási betegségei és tünetek	Tumorlízis szindróma ^{§#}	Nem gyakori (<1)	<1
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Abszolút neutrofilszám csökkent ^{†±}	Nagyon gyakori (49)	21
	Thrombocitaszám csökkent ^{†±}	Nagyon gyakori (38)	7
	Hemoglobin csökkent ^{†±}	Nagyon gyakori (23)	4

* A besorolást a Nemzeti Rákkutató Intézet nemkívánatos eseményekre vonatkozó közös terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 4.03-as verziója alapján értékelték.

† Laboratóriumi mérések alapján.

± A százalékos értékek azon betegek számán alapulnak, akiknél mind a kiindulási, mind pedig legalább egy kiindulás utáni értékelés rendelkezésre áll.

§ Több mellékhatás megnevezést is tartalmaz

Halálos kimenetelű eseményeket is tartalmaz.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A BRUKINSA-val kezelt 1550 beteg 61,3%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. A 3. vagy annál súlyosabb fokú mellékhatások előfordulási gyakorisága kicsit magasabb volt az idős, zanubrutinib-kezelésben részesülő betegek körében (a 65 éves vagy annál idősebb betegek 60,3%-a, szemben a 65 év alatti betegek 54,0%-ával). Nem figyeltek meg klinikailag fontos különbségeket a 65 évnél idősebb és fiatalabb betegek között.

Gyermekek és serdülők

A BRUKINSA biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A BRUKINSA-nak nincs specifikus ellenszere. Azokat a betegeket, akiknél túladagolás jelentkezik, szoros megfigyelés alá kell vonni, és számukra megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Bruton-féle tirozinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EL03.

Hatásmechanizmus

A zanubrutinib a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) inhibitora. A zanubrutinib kovalens kötést képez a BTK aktív helyén lévő ciszteinmaradvánnyal, ami gátolja a BTK aktivitását. A BTK a B-sejt antigén receptor (*B-cell antigen receptor*, BCR) és a citokin receptor útvonal jelző molekulája. A B-sejtekben a BTK jelátvitel eredményeként aktiválódnak a B-sejtek proliferációjához, cseréjéhez, kemotaxisához és adhéziójához szükséges útvonalak.

Farmakodinámiás hatások

A BTK foglaltsága a PBMC-kben és a nyirokcsomó-biopsziákban

A perifériás vér mononukleáris sejtjeiben (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs) a BTK medián foglaltsága egyensúlyi állapotban 100%-os volt 24 óra alatt, 320 mg-os teljes napi adag mellett, a B-sejtes malignus daganatos betegségekben szenvedő betegek esetén. A nyirokcsomókban a BTK medián foglaltsága egyensúlyi állapotban 94–100%-os volt az ajánlott adag alkalmazását követően.

A QT/QTc-intervallumra és a szív elektrofiziológiájára gyakorolt hatás

Az ajánlott adagok mellett (napi egyszer 320 mg vagy napi kétszer 160 mg) a QTc-intervallumra nézve nem volt klinikailag jelentős hatás. A zanubrutinib maximális ajánlott dózisa 1,5-szeresének (480 mg) egyszeri adagja nem növelte meg a QT-intervallumot klinikai szempontból releváns mértékben (azaz ≥ 10 ms-mal).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Waldenström-makroglobulinémiás (WM) betegek

A BRUKINSA biztonságosságát és hatásosságát WM-ben egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, összehasonlítva a zanubrutinibet és az ibrutinibet (ASPEN-vizsgálat) olyan betegekben, akik még nem kaptak BTK-inhibitorot. A részvételre alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, relabáló/refrakter WM klinikai és egyértelmű szövettani diagnózisával, vagy még nem kezelték őket, amikor kezelőorvosuk úgy ítélte meg, hogy nem alkalmasak a szokásos kemo-immunterápiás kezelésekre. A betegeknek legalább egy kezelési kritériumnak meg kellett felelniük a Waldenström makroglobulinaemiáról szóló hetedik nemzetközi workshop (*International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*, IWWM) konszenzusos panelkritériumai alapján, és betegségük mérhető kellett legyen, ami definíció szerint 0,5 g/dl-nél nagyobb szérum-IgM-szintet jelentett. A MYD88 mutációval rendelkező betegeket (MYD88^{MUT}) az 1. kohorszba (N = 201) sorolták, és 1:1 arányban randomizálták, hogy napi kétszer 160 mg zanubrutinibet (A kar) vagy napi egyszer 420 mg ibrutinibet (B kar) kapjanak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A génszekvenálás során kimutatott, MYD88 vad típusú mutációval (MYD88 wildtype, MYD88^{WT}) rendelkező alanyok (a bevont alanyok körülbelül 10%-ánál fordul elő), a 2. kohorszba (N = 28) kerültek bevonásra, és napi kétszer 160 mg zanubrutinibet kaptak egy harmadik, nem randomizált vizsgálati karon (C-kar).

Az 1. kohorszban (MYD88^{MUT}) a medián életkor 70 év (38–90 év közötti tartományban) volt, az ibrutinibbal kezelt betegek 71%-a, a zanubrutinibbal kezelt betegeknek pedig a 60%-a 65 évnél idősebb volt. A betegek 33%-a a zanubrutinib-karon és 22%-a az ibrutinib-karon >75 éves volt, 67%-uk férfi és 91%-uk fehér. A vizsgálatba való belépéskor az ibrutinib-karban lévő betegek 44%-a és a zanubrutinib-karban lévő betegek 46%-a a nemzetközi prognosztikai pontozási rendszer (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) szerint magas pontszámmal rendelkeztek. Százhatvannégy betegnél relabáló vagy refrakter betegség állt fenn; a korábbi terápiák medián száma 1 (1–8 közötti tartományban) volt.

Az elsődleges végpont mutató a komplett válasz (*complete response*, CR) vagy a nagyon jó részleges válasz (*very good partial response*, VGPR) aránya volt, amelyet egy független felülvizsgáló bizottság értékelt, a válaszkritériumok adaptálásával, amelyeket a hatodik IWWM-en frissítettek. Az 1. kohorsz másodlagos végpontjai tartalmazzák az erős választ mutatók arányát (*major response rate*, MRR), a válasz időtartamát, a CR vagy VGPR arányát a vizsgáló meghatározása szerint, és a progressziómentes túlélést (*progression free survival*, PFS).

A VGPR vagy CR arány elsődleges végpontja szuperioritásának vizsgálata a relabáló/refrakter elemzési halmazban való vizsgálatot igényelt az ITT elemzési halmazban való vizsgálat előtt. Az utánkövetés medián időtartama 19,4 hónap volt. A relabáló/refrakter betegeknek 19,8% ért el VGPR-t vagy CR-t az ibrutinib-karban, és 28,9% a zanubrutinib-karban. Az elsődleges hatásossági végpont a relabáló/refrakter elemzési halmazban nem volt jelentős (2 oldalas $p = 0,1160$). A 4. táblázat összefoglalja az IRC által kiértékelt válaszokat a relabáló/refrakter és az ITT elemzési halmazra. Válaszokat a zanubrutinib esetében figyeltek meg alcsoportoknál, ideértve az MYD88^{WT} betegeket (2. kohorsz), akiknél a VGPR vagy CR arány 26,9% volt, az MRR pedig 50%.

4. táblázat: A betegségválasz elsődleges elemzése a független felülvizsgáló bizottság által (ASPEN-vizsgálat)

Válaszkategória	Relabáló/refrakter		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Átlagos utánkövetési idő, hónap (tartomány)	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 vagy CR arány, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95%-os CI ^a	(11,7–30,1)	(19,5–39,9)	(12,0–28,3)	(19,9–38,2)
Kockázati különbség (%) ^b	10,7		10,2	
95%-os CI ^a	(-2,5–23,9)		(-1,5–22,0)	
p-value ^c	0,1160			
MRR (részleges válasz [partial response, PR] vagy jobb), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95%-os CI ^a	(69,9–88,3)	(67,9–86,6)	(68,3–85,5)	(68,1–85,1)
Kockázati különbség (%) ^b	-3,5		-0,5	
95%-os CI	(-16,0–9,0)		(-12,2–11,1)	
Fő válasz időtartama				
Eseménymentes arány % (95%-os CI) ^d 18 hónapnál	85,6 (73,1–92,6)	87,0 (72,5–94,1)	87,9 (77,0–93,8)	85,2 (71,7–92,6)

A százalékok az N-en alapulnak.

^a Kétoldalas Clopper-Pearson 95%-os konfidencia-intervallum.

^b A Mantel-Haenszel gyakori kockázati különbség a normál közelítés és a Sato standard hiba alapján kiszámított 95%-os konfidencia-intervallummal, amelyet IRT (a CXCR4 WT és ismeretlen [unknown, UNK] rétegek együttesen) és korcsoport (≤ 65 és > 65) szerint rétegezték. Az ibrutinib a referenciacsoport.

^c Az IRT (a CXCR4 WT és UNK rétegek kombinációja) és korcsoport (≤ 65 és > 65) rétegezett tényezők alapján elvégzett CMH-teszt alapján

^d Az eseménymentes arányokat a Kaplan-Meier módszerrel becsülték a Greenwood-képlet segítségével becsült 95%-os CI-kkel.

A frissített adatok alapján a progressziómentes túlélés eseménymentes aránya a vizsgáló értékelése szerint 80,5% volt 87,3%-kal szemben 30 hónapnál, és 77,6% 84,9%-kal szemben 30 hónapnál (ibrutinib a zanubrutinibbal szemben), a becsült teljes kockázati arány 0,734 (95%-os CI: 0,380–1,415).

Marginális zóna limfómában (MZL) szenvedő betegek

A zanubrutinib hatásosságát egy II. fázisú, nyílt, multicentrikus, egykarú vizsgálatban értékelték 68 MZL-ben szenvedő betegnél, akik legalább egy korábbi anti-CD20 alapú kezelést kaptak. Huszonhat (38,2%) betegnek extranodális MZL-je, 26-nak (38,2%) nodális MZL-je, 12-nek (17,6%) szplenikus MZL-je volt, és 4 (6%) betegnél az altípus ismeretlen volt. A zanubrutinibet szájon át adták naponta kétszer 160 mg-os dózisban a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A betegek medián életkora 70 év (37–95 év közötti tartományban) volt, és 53%-uk férfi volt. A kezdeti diagnózis óta eltelt medián időtartam 61,5 hónap (2,0 és 353,6 közötti tartományban) volt. A korábbi kezeléseket medián száma 2 (1 és 6 közötti tartományban) volt, mely szerint a betegek 27,9%-a legalább 3 szisztémás terápiás vonalban részesült; a betegek 98,5%-a (n=67) kapott korábban rituximab-alapú kemoterápiát, és 85,3%-a (n=58) kapott korábban alkiláló szerekkel végzett kezelést; a betegek 5,9%-a (n=4) részesült korábban összejt-transzplantációban. Hatvanhárom (92,6%) beteg kiindulási ECOG teljesítményszámja 0 vagy 1 volt. Huszonkét (32,4%) betegnek a vizsgálatba való belépésekor refrakter betegsége volt.

A tumorválasz megfelelt a 2014-es Lugano-osztályozásnak, és az elsődleges hatásossági végpont független felülvizsgáló bizottság (FFB) által értékelt teljes válaszarány volt.

5. táblázat: A független felülvizsgáló bizottság által értékelt hatásossági eredmények MZL-ben szenvedő betegeknél

	BGB-3111-214-es vizsgálat (N=66)^a
ORR (95%-os KI)	68% (55,6; 79,1)
CR	26%
PR	42%
Medián DoR hónapokban (95%-os KI)	NE (25,0, NE)
DOR Eseménymentes arány ^b 24 hónap múlva, % (95%-os KI)	72,9 (54,4, 84,9)
A vizsgálat utánkövetésének mediánja hónapokban (min, max)	28,04 (1,64, 32,89)

^aA BGB-3111-214-es vizsgálatban két beteg nem volt értékelhető hatásosság tekintetében az MZL diffúz nagy B-sejtes limfómává való átalakulásának központi megerősítése miatt.

^bAz eseménymentes arányokat Kaplan–Meier-módszerrel, a 95%-os KI-mal, a Greenwood-formula segítségével becsülték.

ORR: átfogó válaszarány, CR: teljes válasz, PR: részleges válasz, DoR: válasz időtartama, KI: konfidencia-intervallum, NE: nem becsülhető

A BGB-3111-214-es vizsgálatban a medián válaszidő 2,79 hónap (1,7 és 11,1 hónap közötti tartományban) volt. A vizsgálat 28,04 hónapos medián utánkövetési ideje után (tartomány: 1,64–32,89 hónap) az FFB által értékelt válaszidő mediánját (DOR) nem érték el (95% KI 25,0 hónap - NE), és a kezdeti válasz után 24 hónappal a válaszadók 72,9%-a (95% KI 54,4 - 84,9) volt eseménymentes.

Az átfogó válaszarányok hasonlóak voltak az MZL-altípusokra (extranodális, nodális és szplenikus) levetítve.

Krónikus limfocitás leukémiában (CLL) szenvedő betegek

A BRUKINSA hatásosságát CLL-ben szenvedő betegeknél két randomizált, kontrollos vizsgálatban értékelték.

BGB-3111-304: Egy nemzetközi, III fázisú, nyílt, randomizált vizsgálat a zanubrutinib és a bendamusztiin plusz rituximab (BR) összehasonlításáról korábban kezeletlen CLL-ben szenvedő betegeknél.

A BGB-3111-304 egy randomizált, multicentrikus, nyílt, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat, amely a zanubrutinib monoterápiát és a bendamusztiint rituximabbal kombinálva vizsgálja 479, korábban kezeletlen, 17p deléción (del(17p)) nélküli CLL-ben szenvedő betegnél (A és B kar; 1. kohorsz). A BGB-3111-304 C karja (2. kohorsz) egy egykarú, multicentrikus vizsgálat a zanubrutinib monoterápiával 110, korábban kezeletlen, központilag igazolt del(17p)-vel rendelkező CLL-es betegnél.

Mindkét kohorszba 65 éves vagy idősebb, valamint 18 és 65 év közötti betegeket vontak be, akik nem voltak alkalmasak a fludarabin, ciklofoszfamid és rituximab (FCR) kemoimmunterápiára.

Az 1. kohorsz A (zanubrutinib) és B (BR) karja között a demográfiai és kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak. Mindkét karban a medián életkor 70,0 év volt, a ≥ 75 éves betegek aránya az A karban valamivel magasabb volt (26,1%), mint a B karban (22,3%), és az A karban valamivel alacsonyabb volt a 65–75 éves betegek aránya (55,2%), mint a B karban (58,4%). Az 1. kohorszban a betegek 92,7%-ának volt 0 vagy 1 ECOG-teljesítménystátusza (93,7% az A-karban és 91,6% a B-karban) a kiinduláskor. A 2. kohorszban (C-kar zanubrutinib) a betegek 87,3%-ának volt 0 vagy 1 az ECOG-teljesítménystátusza a kiindulásnál.

A demográfiai és kiindulási jellemzők általában hasonlóak voltak az 1. kohorszban az A kar (zanubrutinib) és a 2. kohorszban a C kar (zanubrutinib) között.

Az 1. kohorszban a randomizálást életkor (< 65 év vs. ≥ 65 év), Binet-stádium (C versus A vagy B), immunglobulin variábilis régió nehézlánc (IGHV) mutációs státusz (mutált vs. nem mutált) és földrajzi régió (Észak-Amerika versus Európa versus Ázsia és a Csendes-óceáni térség) szerint rétegezték. Összesen 479 beteget randomizáltak (kezelési szándék szerinti [ITT] elemzési halmaz), 241-et folyamatos zanubrutinib monoterápiára, 238-at pedig 6 ciklus bendamusztiinnal és rituximabbal (BR) végzett terápiára.

Az 1. kohorszban a zanubrutinib A karjában a betegek naponta kétszer 160 mg-ot kaptak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. A B karban a betegek 6 cikluson keresztül minden ciklus első 2 napján 90 mg/m²/nap dózisban bendamusztiint kaptak, valamint az 1. ciklusban 375 mg/m², a 2–6. ciklusban pedig 500 mg/m² dózisban rituximabot. Minden egyes kezelési ciklus körülbelül 28 nappól állt. A 2. kohorszban (C kar) a betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig naponta kétszer 160 mg zanubrutinibot kaptak.

Az 1. kohorsz esetében az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amelyet egy független központi felülvizsgáló bizottság (IRC) értékelt. A másodlagos végpontok közé tartozott az IRC értékelésen alapuló teljes válaszarány.

Az 1. kohorszban a PFS-re nézve az utánkövetés időtartamának mediánja 25,0 hónap volt (tartomány: 0,0–41,4). A 24 hónapos PFS arány 85,5% (95% CI: 80,1, 89,6) volt a zanubrutinib esetében és 69,5% (95% CI: 62,4, 75,5) a BR esetében. A 2. kohorszban a PFS utánkövetés időtartamának mediánja 27,9 hónap (tartomány: 1,0–38,8), a 24 hónapos PFS ráta pedig 88,9% (95% CI: 81,3, 93,6) volt. Az IRC által értékelt ORR a 2. kohorszban 90,0% volt (95% CI: 82,8, 94,9). Az IRC által értékelt részleges vagy jobb válaszig eltelt idő mediánja 2,89 hónap (tartomány: 1,8, 14,2) és 2,86 hónap (tartomány: 1,9, 13,9) volt a zanubrutinib-karban az 1. kohorszban, illetve a 2. kohorszban.

Az 1. kohorszra vonatkozó hatásossági eredményeket az 6. táblázat mutatja be. Az 1. kohorszban a PFS Kaplan–Meier-görbéi mindkét karra vonatkozóan az 1. ábrán láthatók.

6. táblázat: Hatásossági eredmények a BGB-3111-304 vizsgálatban

	1. kohorsz* betegek Del(17p) nélkül	
Végpont	Zanubrutinib (n=241)	Bendamustine + Rituximab (n=238)
Progressziómentes túlélés [†]		
Események száma, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Betegségprogresszió, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Elhalálozás, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Medián (95%-os CI), hónap ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1; NE)
Hazard arány (95%-os CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
p-érték ^c	<0,0001	
Teljes válaszarány [†] % (95%-os CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1, 89,5)

Teljes válaszarány: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: CR: komplett válasz, CRi: komplett válasz nem teljes vérképzőszervi felépüléssel, nPR: noduláris részleges válasz, PR: részleges válasz, PR-L: részleges válasz lymphocytomával, CI: konfidencia-intervallum, NE: nem becsülhető, a PFS-re nézve a medián utánkövetési idő 25,0 hónap volt (95% CI: 24,6, 25,2).

*ITT elemzési halmaz

[†]Független központi felülvizsgáló bizottság által értékelve.

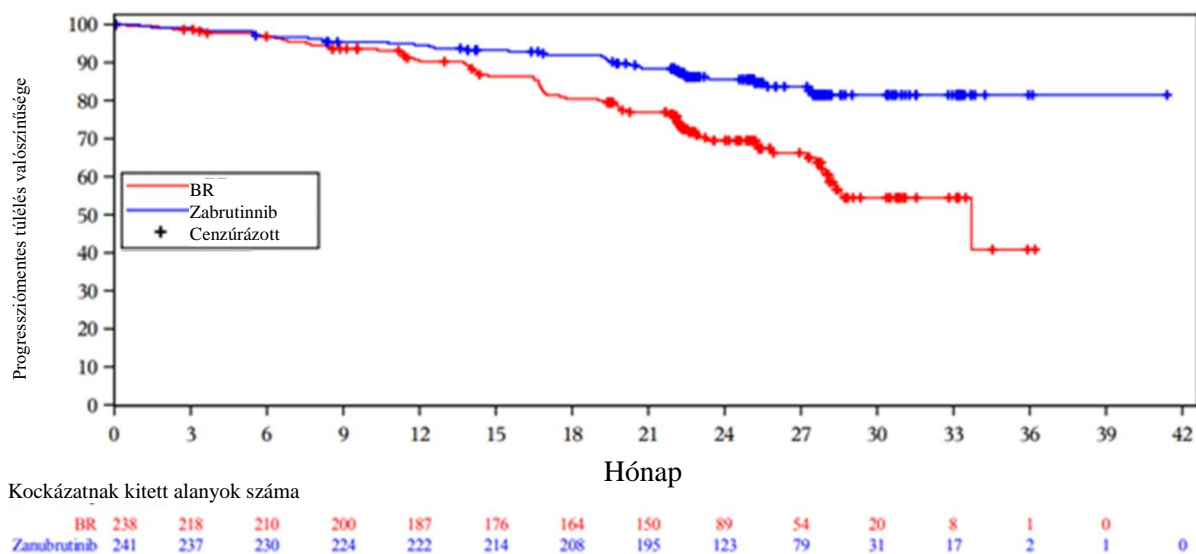
^aKaplan-Meier becslés alapján.

^bRétegzett Cox-féle regressziós modell alapján, bendamustin + rituximab mint referenciacsoport.

^cRétegzett log-rank teszt alapján.

A PFS 33,5 hónapos medián utánkövetési idővel végzett frissített ad hoc elemzésénél a vizsgáló által értékelt PFS összhangban maradt az elsődleges elemzéssel, a zanubrutinib karban a BR karral szemben 0,33 (95% CI: 0,22–0,48, leíró p<0,0001) HR értékkel. A PFS mediánját nem érték el a zanubrutinib-karban, és 39,2 hónap volt a BR-karban. A randomizálás után 36 hónappal a zanubrutinib-kezelt betegek 83,6%-a és a BR-kezelt betegek 55,1%-a volt progressziómentesnek és életben lévőnek becsülve. A 35,8 hónapos medián utánkövetési idő mellett a medián OS-t nem érték el mindkét kar esetében; a 36 hónapos OS-arány becsült értéke 90,9% (95% CI: 86,3–94,0) volt a zanubrutinib karban, illetve 89,5% (95% CI: 84,2–93,1) a BR karban.

1. ábra: Az IRC által értékelt PFS Kaplan–Meier-görbéje a BGB-3111-304 1. kohorszban (ITT-populáció)



BGB-3111-305: A zanubrutinib és az ibrutinib III fázisú, randomizált vizsgálata relapszusos/refrakter (R/R) CLL-ben szenvedő betegeknél

A BGB-3111-305 egy randomizált, multicentrikus, nyílt, III fázisú, aktív kontrollos vizsgálat. A vizsgálatba 652, legalább egy korábbi szisztémás terápiát követően relapszusos vagy refrakter CLL-ben szenvedő beteget vontak be. A betegeket randomizálták, és vagy 160 mg zanubrutinibet kaptak szájon át naponta kétszer, vagy 420 mg ibrutinibet szájon át naponta egyszer, amit a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytattak.

A randomizálást életkor (< 65 év versus ≥ 65 év), földrajzi régió (Kína versus nem Kína), refrakter státusz (igen vagy nem) és del(17p)/TP53 mutációs státusz (jelen van vagy nincs) szerint rétegezték.

A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között az ITT-elemzési halmazban és az első 415 randomizált betegnél.

Az ITT- elemzési halmazban a medián életkor 67,0 év volt a zanubrutinib karban, és 68,0 év volt az ibrutinib karban. A betegek többségének az ECOG teljesítményszámuk 0 vagy 1 volt (97,9% a zanubrutinib karban és 96,0% az ibrutinib karban) mindkét karban. Hasonló demográfiai adatokat és kiindulási jellemzőket figyeltek meg az első 415 randomizált betegnél. A szisztémás kezelés korábbi vonalainak medián száma 1,0 a zanubrutinib karban (tartomány: 1-6) és 1,0 az ibrutinib karban (tartomány: 1-8) mindkét ITT-elemzési halmazban és az első 415 betegnél. A korábban BTK-gátlóval kezelt betegeket kizárták a 305-ös vizsgálatból, és zanubrutinibra vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre a korábbi BCL-2-gátló kezelés után.

Az összesen 652 betegből 327-et zanubrutinib-monoterápiára, 325-öt ibrutinib-monoterápiára jelöltek ki. A hatásosság értékelése az ITT-populáció első 415 randomizált betegének előre meghatározott időközi elemzésén alapul. Közülük 207-et zanubrutinib-monoterápiára, 208-at ibrutinib-monoterápiára randomizáltak. A hatásossági eredmények a 7. táblázatban szerepelnek.

Az elsődleges végpont a teljes válaszarány (ORR, részleges vagy jobb válaszként meghatározva) volt.

Az előre meghatározott ORR időközi elemzés során az első 415 randomizált beteg esetében a zanubrutinib a protokoll által meghatározott elsődleges végpontnál, a vizsgáló által értékelt ORR tekintetében nem volt rosszabb (1 oldalas p < 0,0001), sem jobb (2 oldalas p = 0,0006) az ibrutinibnél. Az IRC által meghatározott válasz szintén a zanubrutinib nem-alsóbbrendűségét mutatta az ibrutinibhez képest (1 oldalas p < 0,0001). Az ORR végső elemzésénél a vizsgáló által értékelt ORR továbbra is magasabb (79,5% versus 71,1%) a zanubrutinib-karban az ibrutinib-karhoz képest (leíró p = 0,0133); az

IRC által meghatározott ORR szintén szignifikánsan magasabb volt a zanubrutinib-karban az ibrutinib-karhoz képest, ami felsőbbrendűséget bizonyít (80,4% versus 72,9%, illetve; 2 oldalas $p = 0,0264$).

7. táblázat: A BGB-3111-305 hatásossági eredményei (az első 415 randomizált beteg előre meghatározott időközi elemzése) a vizsgáló (a protokollban meghatározott elsődleges végpont) és az IRC felmérése szerint

Végpont	Vizsgáló értékelése szerint (protokoll meghatározása szerinti elsődleges végpont)		IRC értékelése szerint	
	Zanubrutinib (n=207)	Ibrutinib (n=208)	Zanubrutinib (n=207)	Ibrutinib (n=208)
Teljes válaszarány (%) [§] n (%) (95%-os 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)
Válaszarány ^a (95%-os CI)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Nem alsóbbrendű ^b	1 oldalas p-érték <0,0001		1 oldalas p-érték <0,0001	
Felsőbbrendű ^c	2 oldalas p-érték 0,0006		2 oldalas p-érték 0,0121	
Válasz időtartama ^d : 12 havi eseménymentes arány % (95% CI-os)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Teljes válaszarány: CR + CRi + nPR + PR, CR: komplett válasz, CRi: komplett válasz nem teljes vérképzőszervi felépüléssel, nPR: noduláris részleges válasz, PR: részleges válasz, CI: konfidencia-intervallum.

A vizsgáló által értékelt válasz medián időtartamát a zanubrutinib-karban nem érték el a végső elemzéskor, a vizsgálat medián utánkövetési ideje 15,31 hónap (tartomány: 0,1; 23,1) volt a zanubrutinib-karban és 15,43 hónap (tartomány: 0,1; 26,0) az ibrutinib-karban.

[§] Az időközi elemzésnél annak a hipotézisnek a tesztelése, hogy az ORR nem rosszabb, csak 415 betegen alapul 1-oldalas 0,005 értékű szignifikancia szint mellett.

^aVálaszarány: a zanubrutinib-karban elért teljes válaszarány becslést osztva az ibrutinib-karban elérttel.

^bRétegzett teszt a 0,8558-as nulla válaszarányhoz képest.

^cRétegzett Cochran–Mantel–Haenszel teszt.

^dKaplan–Meier becslés.

Az ORR időközi elemzése során az első 415 randomizált betegnél a válaszig a vizsgáló által értékelt eltelt idő mediánja 5,59 hónap (tartomány: 2,7; 14,1) volt a zanubrutinib-karban és 5,65 hónap (tartomány: 2,8; 16,7) az ibrutinib-karban. Az IRC által értékelt eredmények konzisztensek voltak (5,55 hónap vs. 5,63 hónap a zanubrutinib és az ibrutinib-karban). Az ORR végső elemzésénél mind a 652 randomizált beteg esetében a válaszig eltelt idő mediánja változatlan maradt (5,59 hónap vs. 5,65 hónap a vizsgáló által értékelve, illetve 5,52 hónap vs. 5,62 hónap az IRC által értékelve a zanubrutinib és az ibrutinib-karban).

A del(17p) mutációval rendelkező betegeknél az első 415 randomizált betegnél a vizsgáló által értékelt ORR 83,3% (95% CI 62,5; 95,3; 24 betegből 20) volt a zanubrutinib-karban és 53,8% (95% CI 33,4; 73,4; 26 betegből 14) az ibrutinib-karban. Az IRC értékelése alapján az ORR 79,2% (95% CI 57,8; 92,9; 24 betegből 19) volt a zanubrutinib-karban és 61,5% (95% CI 40,6; 79,8; 26 betegből 16) az ibrutinib-karban. Az ORR végső elemzésénél az összes 652 randomizált beteg esetében a vizsgáló által értékelt ORR 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 45 del(17p) mutációval rendelkező betegből 39) volt a zanubrutinib-karban és 56,0% (95% CI 41,3; 70,0; 50 del(17p) mutációval rendelkező betegből 28) az ibrutinib-karban. Az IRC értékelése alapján az ORR 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 45 del(17p) mutációval rendelkező betegből 39) volt a zanubrutinib-karban és 64,0% (95% CI 49,2; 77,1; 50 del(17p) mutációval rendelkező betegből 32) az ibrutinib-karban.

A PFS tekintetében az összesen 652 bevont betegnél az ORR időközi elemzés idején a vizsgáló által értékelt 12 hónapos eseménymentes arány 93,3% (95% CI, 89,3; 95,9) volt a zanubrutinib-karban és 83,1% (95% CI, 77,3; 87,6) az ibrutinib-karban; az IRC által értékelt 12 hónapos eseménymentes arányok 90,4% (95% CI, 85,7; 93,6) voltak a zanubrutinib-karban és 81,7% (95% CI, 75,8; 86,4) az

ibrutinib-karban. A vizsgálat medián követési ideje 24,3 hónap (tartomány: 0,1; 34,1) volt a zanubrutinib-karban és 23,8 hónap (tartomány: 0,1; 37,0) az ibrutinib-karban az ORR végső elemzésénél, a vizsgáló által értékelt 24 hónapos eseménymentes arány 78,4% (95% CI, 72,3; 83,4) a zanubrutinib-karban és 63,6% (95% CI, 56,5; 69,8) az ibrutinib-karban, az IRC által értékelt 24 hónapos eseménymentes arányok pedig 77,4% (95% CI, 71,2; 82,4) voltak a zanubrutinib-karban és 65,8% (95% CI, 58,9; 71,9) az ibrutinib-karban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a BRUKINSA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől limfoplazmacitikus limfóma és az érett B-sejtes neoplazmák kezelési indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Zanubrutinib maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a plazma-gyógyszerkoncentráció–idő görbe alatti területe (*area under curve*, AUC) arányosan növekszik a 40 mg-tól 320 mg-ig terjedő dózistartományban (az ajánlott teljes napi dózis 0,13-szorosa és 1-szerese között). Az egy hétig tartó ismételt alkalmazás után a zanubrutinib korlátozott szisztémás felhalmozódását figyelték meg.

A zanubrutinib napi dinamikus egyensúlyi AUC-ja geometriai átlaga (%CV) 2,099 (42%) ng×óra/ml napi kétszer 160 mg-ot követően, és 1,917 (59%) ng×óra/ml napi egyszeri 320 mg-os adagot követően. A zanubrutinib egyensúlyi C_{max} értéke geometriai átlaga (%CV) 299 (56%) ng/ml napi kétszer 160 mg-ot követően, és 533 (55%) ng/ml napi egyszeri 320 mg-os adagot követően.

Felszívódás

A zanubrutinib medián t_{max} értéke 2 óra. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a zanubrutinib AUC vagy C_{max} értékében egészséges alanyoknál magas zsírtartalmú étkezés (körülbelül 1000 kalória és a teljes kalóriatartalmának 50%-a zsír) után.

Eloszlás

A zanubrutinib látszólagos egyensúlyi megoszlási térfogatának geometriai átlaga (%CV) a terminális fázisban (V_z/F) 522 l (71%) volt. A zanubrutinib plazmafehérje-kötődése körülbelül 94%, a vér/plazma arány pedig 0,7–0,8 volt.

Metabolizmus

A zanubrutinibot elsősorban a citokróm P450(CYP)3A metabolizálja.

Elimináció

A zanubrutinib átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) az egyszeri 160 mg vagy 320 mg szájon át adott zanubrutinib adag után körülbelül 2–4 óra. A zanubrutinib látszólagos orális clearance-ének (CL/F) geometriai átlaga (%CV) a terminális fázisban 128 (61%) l/óra volt. Egyszeri, radioaktív jelöléssel ellátott, 320 mg-os zanubrutinib adag egészséges alanyoknak történő beadását követően az adag körülbelül 87%-a széklettel (38% változatlanul) és 8%-a vizelettel (kevésbé mint 1% változatlanul) távozott.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkor (19–90 év, átlagos életkor $65 \pm 12,5$) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a zanubrutinib farmakokinetikájára a populációs PK-elemzés alapján (n=1291).

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb betegeken nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a zanubrutinibbel.

Nem

A nem (872 férfi és 419 nő) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a zanubrutinib farmakokinetikájára a populációs PK-elemzés alapján.

Rasszbéli hovatartozás

A rasszbéli hovatartozás (964 fehér, 237 ázsiai, 30 fekete bőrű és 25 egyéb besorolású) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a zanubrutinib farmakokinetikájára a populációs PK-elemzés alapján.

Testtömeg

A testtömeg (36–149 kg, átlagos testtömeg 76,5±16,9 kg) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a zanubrutinib farmakokinetikájára a populációs PK-elemzés alapján (n=1291).

Vesekárosodás

A zanubrutinib a vesén keresztül minimálisan ürül. A populációs PK-elemzés alapján az enyhe és közepes mértékű vesekárosodás (a kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 30 ml/perc, a Cockcroft–Gault egyenlet alapján becsülve) nem befolyásolta a zanubrutinib expozícióját. Az elemzést 362 normál veseműködésű, 523 enyhe vesekárosodásban szenvedő, 303 közepes vesekárosodásban és 11 súlyos vesekárosodásban szenvedő, valamint egy ESRD-s betegre alapozták. A súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/perc) és a dialízis hatásai a zanubrutinib farmakokinetikájára nem ismertek.

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A osztály) a zanubrutinib teljes AUC-je 11%-kal, a közepesen súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh B osztály) 21%-kal, és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály) 60%-kal nőtt a normál májműködésű betegekhez viszonyítva. Az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A osztály) a zanubrutinib megkötetlen AUC-je 23%-kal, a mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh B osztály) 43%-kal, és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály) 194%-kal nőtt a normál májműködésű betegekhez viszonyítva. Jelentős összefüggést figyeltek meg a Child–Pugh pontszám, a kiindulási szérum albumin, a kiindulási szérum bilirubin és a kiindulási protrombin idő között, kötetlen zanubrutinib AUC értékkel.

In vitro vizsgálatok

CYP-enzimek

A zanubrutinib a CYP2B6 és CYP2C8 gyenge induktora. A zanubrutinib nem induktora a CYP1A2-nek.

Egyidejű alkalmazás transzport szubsztrátokkal/inhibitorokkal

A zanubrutinib valószínűleg a P-gp szubsztrátja. A zanubrutinib nem szubsztrátja vagy inhibitora az OAT1-nek, OAT3-nak, OCT2-nek, OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nak.

Farmakodinámiai kölcsönhatások

Egy *in vitro* vizsgálat kimutatta, hogy a zanubrutinib és a rituximab közötti potenciális farmakodinámiai kölcsönhatás alacsony, és a zanubrutinib nem valószínű, hogy akadályozza az anti-CD20 antitest által kiváltott ellenanyagától függő sejtpusztító (*antibody-dependent cell cytotoxicity*, ADCC) hatást.

In vitro, *ex vivo*, és állatokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a zanubrutinibnak nincs, vagy minimális hatása van a vérlemezke aktiválásra, a glikoprotein expressziójára és a vérrögök kialakulására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

A zanubrutinib általános toxicitási profiljait szájon át alkalmazva vizsgálták Sprague-Dawley laboratóriumi patkányokban legfeljebb 6 hónapos kezelésben és beagle kutyákban legfeljebb 9 hónapos kezelésben.

Patkányokkal végzett, ismételt dózisos vizsgálatban legfeljebb 6 hónapos kezelés során a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos mortalitást 1000 mg/kg/nap (81× klinikai AUC) dózisonál figyelték meg, emésztőrendszeri hisztopatológiai elváltozásokkal. Egyéb elváltozásokat főleg a hasnyálmirigyben figyeltek meg (atrófia, fibroplasia, haemorrhagia, és/vagy gyulladásosejtek infiltrációja) ≥ 30 mg/ttkg/nap (3× klinikai AUC) dózisonál, az orr/száj/szem körül a bőrön (gyulladásosejtek infiltrációja, erózió/fekélyesedés) 300 mg/ttkg/nap (16× klinikai AUC) dózistól, és a tüdőben alveoláris makrofágok jelenléte) 300 mg/ttkg/nap dózisonál. Mindezen elváltozások teljesen vagy részben visszafordultak 6 hetes felépülési időszak után, a hasnyálmirigy elváltozásainak kivételével, amelyeket nem tekintettek klinikailag relevánsnak.

Kutyákkal végzett, ismételt dózisos vizsgálatban legfeljebb 9 hónapos kezelés során a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos elváltozásokat figyeltek meg főleg az emésztőrendszerben (puha/vizes/nyálkás széklet), a bőrön (bőrkiütés, vörös elszíneződés és vastag/hámló bőr) és a mesenterikus, mandibuláris és bél nyirokcsomóiban és lépben (lymphoid depléció és erythrophagocytosis) 10 mg/kg/nap (3× klinikai AUC) – 100 mg/ttkg/nap (18× klinikai AUC) közötti dózis esetén. Mindezen klinikai elváltozások teljesen vagy részben visszafordultak 6 hetes felépülési időszak után.

Karcinogenitás/genotoxicitás

A zanubrutinibbal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A zanubrutinib nem bizonyult mutagénnek bakteriális mutagenitási vizsgálatban (Ames), nem bizonyult klasztogénnek sem kromoszóma-aberrációs vizsgálatban emlős (CHO) sejtekben, sem *in vivo* csontvelő mikronukleus-vizsgálatban patkányoknál.

Fejlődési és reprodukciós toxicitás

A hím és női termékenységet és a korai magzati fejlődést tanulmányozó kombinált vizsgálatot végeztek patkányokkal szájon át adott napi 30, 100 és 300 mg/ttkg zanubrutinib adagokkal. Hím vagy női termékenységre gyakorolt hatást nem figyeltek meg, de a legmagasabb vizsgált dózisonál a sperma morfológiai rendellenességeit és beágyazódás utáni fokozott elhullást figyeltek meg. A napi 100 mg/ttkg dózis körülbelül tizenháromszor nagyobb a humán terápiás expozíciónál.

Az embrió-magzati fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat patkányokon és nyulakon egyaránt elvégezték. A zanubrutinibet szájon át adták vemhes patkányoknak az organogenezis ideje alatt, napi 30, 75 és 150 mg/ttkg dózisban. A szív rendellenességeit (0,3–1,5% előfordulási gyakoriságú két- vagy háromkamrás szívben) minden dózisszinten észlelték anyai toxicitás nélkül. A napi 30 mg/ttkg dózis körülbelül ötször nagyobb a humán terápiás expozíciónál.

A zanubrutinib vemhes nyulaknak az organogenezis időszakában 30, 70 és 150 mg/ttkg/nap dózisban történő beadása a legmagasabb dózisban beágyazódás utáni elhullást eredményezett. A 70 mg/ttkg dózis körülbelül 25-ször nagyobb a humán terápiás expozíciónál, és anyai toxicitással párosult.

Egy pre- és postnatális fejlődéstoicitási vizsgálatban a zanubrutinibet szájon át adták patkányoknak, napi 30, 75 és 150 mg/ttkg dózisban, a beágyazódástól az elválasztásig. A közép- és a nagy dózisú csoportok utódainak a testtömege kisebb volt az elválasztás előtt, és minden dóziscsoportnál nemkívánatos szemészeti események léptek fel (például szürkehályog, kidülledő szem). A napi 30 mg/ttkg dózis körülbelül ötször nagyobb a humán terápiás expozíciónál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-lauril-szulfát (E487)
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

A kapszulahéj

Zselatin
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellakmáz (E904)
Fekete vas-oxid (E172)
Propilénglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartály gyermekzáras polipropilén zárókupakkal. Egy tartály 120 kemény kapszulát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1576/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2021. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az Európai Gyógyszerügynökség internetes portálján nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (PAES): A zanubrutinib R/R MZL-ben szenvedő betegeknél fennálló hatásosságának és biztonságosságának további megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtja az engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (PAES) végleges vizsgálati jelentését: BGB-3111-308 vizsgálat: a zanubrutinib plusz rituximab versus lenalidomid plusz rituximab globális, multicentrikus, III. fázisú, nyílt, randomizált vizsgálata relapszáló/refrakter marginális zóna limfómában szenvedő betegeknél (NCT05100862).	2028. IV. né.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRUKINSA 80 mg kemény kapszula
zanubrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg zanubrutinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1576/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

BRUKINSA

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

BRUKINSA 80 mg kemény kapszula
zanubrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg zanubrutinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/21/1576/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

BRUKINSA 80 mg kemény kapszula
zanubrutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a BRUKINSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BRUKINSA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a BRUKINSA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BRUKINSA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BRUKINSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BRUKINSA egy rákellenes gyógyszer, amely a zanubrutinib hatóanyagot tartalmazza. A proteinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Ez a gyógyszer úgy fejt ki hatását, hogy blokkolja a Bruton-féle tirozin-kinázt, egy olyan fehérjét a szervezetben, amely elősegíti a rákos sejteknek a növekedését és a túlélését. Ennek a fehérjének a blokkolásával a BRUKINSA csökkenti a rákos sejtek számát, és lassítja a rák súlyosbodását is.

A BRUKINSA-t a Waldenström makroglobulinémia (más néven limfoplazmacitikus limfóma) kezelésére használják. Ez a rák a fehérvérsejtek egy típusát, az úgynevezett B-limfocitákat érinti, melyek ezáltal egy bizonyos fehérjéből, az IgM-nek nevezett fehérjéből túl sokat termelnek.

Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, amikor a betegség visszatér, vagy a kezelés nem hatott, illetve olyan betegeknél, akiknél nem lehet antitestet kemoterápiával együtt alkalmazni.

A BRUKINSA a marginális zóna limfóma kezelésére is használható. Ez a ráktípus a B-limfocitákat vagy B-sejteket is érinti. A marginális zóna limfómában az abnormális B-sejtek túl gyorsan szaporodnak és túl hosszú ideig élnek. Ez a szervezet természetes védelmében részt vevő szervek, például a nyirokcsomók és a lép megnagyobbodását okozhatja. Az abnormális B-sejtek különböző szerveket érinthetnek, például a gyomrot, a nyálmirigyeket, a pajzsmirigyet, a szemet, a tüdőt, a csontvelőt és a vért. A betegek lázat, fogyást, fáradékonyságot és éjszakai izzadást tapasztalhatnak, de olyan tüneteket is, amelyek a limfóma kialakulásának helyétől függenek. Ez a gyógyszer akkor alkalmazható, ha a betegség visszatér vagy a kezelés nem volt hatásos.

A BRUKINSA-t krónikus limfocitás leukémia (CLL) kezelésére is alkalmazzák, amely a nyirokcsomókat érintő B-sejteket befolyásoló rák egy másik típusa. Ezt a gyógyszert olyan betegeknél

alkalmazzák, akiket korábban nem kezeltek CLL miatt, vagy amikor a betegség kiújult, vagy nem reagált a korábbi kezelésre.

2. Tudnivalók a BRUKINSA szedése előtt

Ne szedje a BRUKINSA-t:

- ha allergiás a zanubrutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A BRUKINSA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Ha Önnek valaha szokatlan véraláfutása vagy vérzése volt, vagy olyan gyógyszereket vagy étrend-kiegészítőket szed, amelyek növelik a vérzés kockázatát (lásd „**Egyéb gyógyszerek és a BRUKINSA**”). Ha nemrégiben műtétje volt vagy műtétet tervez, orvosa megkérheti Önt, hogy hagyja abba a BRUKINSA szedését egy rövid időre (3–7 napra) a műtét vagy a fogászati eljárás előtt és után.
- ha Önnek szabálytalan szívverése van, vagy a kórelőzményeiben szabálytalan szívverés vagy súlyos szívelégtelenség szerepel, vagy a következők bármelyikét tapasztalja: légszomj, gyengeség, szédülés, kábaság, ájulás vagy ájulásközeli érzés, mellkasi fájdalom vagy duzzadt lábak.
- ha valaha arra figyelmeztették, hogy nagyobb mértékben fennáll a fertőzés veszélye. A BRUKINSA-kezelés során vírusos, bakteriális vagy gombás fertőzéseket tapasztalhat a következő lehetséges tünetekkel: láz, hidegrázás, gyengeség, zavartság, testfájdalom, megfázásos vagy influenzás tünetek, fáradtságérzet vagy légszomj, a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság).
- ha volt korábban hepatitisz B-fertőzése vagy ennek lehetősége jelenleg fennáll. Ennek az az oka, hogy a BRUKINSA a hepatitisz B újbóli aktiválódásához vezethet. A kezelés megkezdése előtt az orvos gondosan ellenőrzi a betegeket, hogy nincsenek-e ilyen fertőzésre utaló jelek.
- ha máj- vagy veseproblémái vannak.
- ha nemrégiben műtéten esett át, különösen, ha ez befolyásolhatja az ételek vagy gyógyszerek felszívódását a gyomorból vagy a bélből.
- ha nemrégiben vérében alacsony volt a vörösvértestek, a fertőzések ellen küzdő sejtek vagy a vérlemezkék száma.
- ha korábban már volt karcinómája, többek között bőrrákja (pl. bazálsejtes karcinóma vagy laphámsejtes karcinóma). Használjon napsugárzás elleni védelmet.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a gyógyszer szedése előtt.

Vizsgálatok és ellenőrzések a kezelés előtt és alatt

A laboratóriumi vizsgálatok kimutathatják a limfocitózist, a fehérvérsejtek (limfociták) számának növekedését a vérben, a kezelés első néhány hetében. Ez várható, és néhány hónapig is eltarthat. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy a vérrákja rosszabbodik. Orvosa ellenőrzi a vérképet a kezelés előtt és alatt, és ritka esetekben az orvos más gyógyszert adhat be. Beszéljen orvosával arról, hogy mit jelentenek a vizsgálati eredményei.

Tumorlízis-szindróma (TLS): A rákos sejtek gyors lebomlása által okozott szokatlan mennyiségű kémiai anyag a vérben a rák kezelése során és néha kezelés nélkül is előfordult. Ez a veseműködés megváltozásához, rendellenes szívveréshez vagy görcsrohamokhoz vezethet. Kezelőorvosa vagy más egészségügyi szolgáltató vérvizsgálatot végezhet a TLS előfordulás ellenőrzésére.

Gyermekek és serdülők

A BRUKINSA nem alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél, mert nem valószínű, hogy hatni fog.

Egyéb gyógyszerek és a BRUKINSA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide értendők a vény nélkül kapható gyógyszerek,

a gyógynövénytartalmú készítmények és az étrend-kiegészítők. Ennek az az oka, hogy a BRUKINSA hatással lehet arra, ahogyan egyes gyógyszerek kifejtik hatásukat. A BRUKINSA működésére is hatással lehetnek bizonyos gyógyszerek.

A BRUKINSA miatt Ön könnyebben vérezhet. Éppen ezért el kell mondania orvosának, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek növelik a vérzés kockázatát. Ide tartoznak olyan gyógyszerek, mint például:

- acetilszalicilsav (aszpirin) és nem-szteroid gyulladáscsökkentők (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), például ibuprofen és naproxen,
- véralvadásgátlók, például warfarin, heparin és más vérrögképződés kezelésére vagy megelőzésére szedett gyógyszerek,
- olyan étrend-kiegészítők, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát, például halolaj, E-vitamin vagy lenmag.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a BRUKINSA szedése előtt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi – A BRUKINSA vagy más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, ha a BRUKINSA-t a következő gyógyszerek bármelyikével együtt szedik:

- bakteriális fertőzések kezelésére szedett antibiotikumok – ciprofloxacín, klaritromicin, eritromicin, nafcillin vagy rifampicin;
- gombás fertőzésekre szedett gyógyszerek – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol;
- HIV-fertőzésre szedett gyógyszerek – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir;
- a kemoterápiával összefüggő émelygés és hányás megelőzésére szedett gyógyszerek – aprepitant;
- depresszió ellen szedett gyógyszerek – fluvoxamin, közönséges orbáncfű;
- egyéb ráktípusok kezelésére szedett kinázgátlónak nevezett gyógyszerek – imatinib;
- magas vérnyomás vagy mellkasi fájdalom ellen szedett gyógyszerek – boszentán, diltiazem, verapamil;
- szívgyógyszerek/antiaritmias gyógyszerek – digoxin, dronedaron, kinidin;
- görcsrohamok megelőzésére, epilepszia kezelésére vagy az arc fájdalmas betegsége, az arcidegzésába (úgynevezett trigeminusz neuralgia) ellen szedett gyógyszerek – karbamazepin, mefenitoin, fenitoin;
- migrén és klaszter fejfájás ellen szedett gyógyszerek – dihidroergotamin, ergotamin;
- fokozott álmoság vagy más alvásproblémák ellen szedett gyógyszerek – modafinil;
- pszichózis vagy Tourette-rendellenesség ellen szedett gyógyszerek – pimozid;
- érzéstelenítésre alkalmazott gyógyszerek – alfentanil, fentanil;
- immunszuppresszív szereknek nevezett gyógyszerek – ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz.

A BRUKINSA egyidejű bevétele étellel

Grépfrutlét vagy keserűnarancsot óvatosan kell fogyasztania a BRUKINSA bevétele körüli időszakban. Ezek ugyanis növelhetik a BRUKINSA mennyiségét a vérben.

Terhesség és szoptatás

Ne essen teherbe, miközben ezt a készítményt szedi. A BRUKINSA nem alkalmazható terhesség alatt. Nem ismert, hogy a BRUKINSA ártalmas-e a születendő csecsemőre.

A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a BRUKINSA-kezelés alatt és legalább egy hónapig a kezelés után. A fogamzásgátlás mechanikus (barrier) módszerét (például óvszert) kell alkalmazni hormonális fogamzásgátlókkal, például fogamzásgátló tablettákkal vagy eszközökkel együtt.

- Azonnal értesítse orvosát, ha teherbe esik.
- Ne szoptasson, miközben ezt a készítményt szedi. A BRUKINSA átjuthat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BRUKINSA szedése után fáradtnak érezheti magát vagy szédülhet, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A BRUKINSA nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”

3. Hogyan kell szedni a BRUKINSA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja: 320 mg (4 kapszula) naponta, amit *vagy* 4 kapszula formájában naponta egyszer, *vagy* 2-2 kapszula formájában, reggel és este kell bevenni.

Orvosa módosíthatja az adagot.

Vegye be a kapszulákat szájon át egy pohár vízzel, étkezés közben vagy étkezések között.

A kapszulákat minden nap nagyjából ugyanabban az időben vegye be.

A BRUKINSA akkor hat a legjobban, ha egészben nyelik le. Ezért egészben nyelje le a kapszulákat.

Ne nyissa ki, ne törje össze és ne rágja el őket.

Ha az előírtnál több BRUKINSA-t vett be

Ha az előírtnál több BRUKINSA-t vett be, azonnal beszéljen orvossal. Vigye magával a kapszulák dobozát és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a BRUKINSA-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, akkor vegye be azt a következő ütemezett időpontban, majd a szedést folytassa a normál ütemezés szerint. Ha naponta egyszer szedi a BRUKINSA-t, a következő adagot a következő napon vegye be. Ha naponta kétszer szedi a gyógyszert, reggel és este, és reggel elfelejti bevenni, vegye be este a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására. Ha nem biztos benne, beszéljen orvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel arról, hogy mikor kell bevennie a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a BRUKINSA szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa kéri erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a BRUKINSA szedését, és azonnal értesítse az orvost, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

- viszkető, hólyagos bőrkiütés, légzési nehézség, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata – lehetséges, hogy allergiás reakció lépett fel Önnél a gyógyszerrel szemben.

Rögtön mondja el a kezelőorvosnak, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-et érinthetnek):

- láz, hidegrázás, fájdalom testszerte, kimerültség, nátha vagy influenza tünetei, légszomj, gyakori és fájdalmas vizelet – ezek fertőzés (vírusos, bakteriális vagy gombás) jelei lehetnek. Ide tartoznak az orr, a melléküregek vagy a torok fertőzései (felső légúti fertőzés), a tüdőgyulladás vagy a húgyút fertőzés.
- szédülés;
- köhögés;
- véraláfutás vagy fokozott véraláfutási hajlam; zúzódások;
- vérzés;
- vér a vizeletben;
- hasmenés; orvosának esetleg folyadék- és sópótlást vagy más gyógyszert kell adnia;
- székrekedés;
- bőrkiütés;
- izom- és csontfájdalom;
- kimerültség;
- magas vérnyomás
- a vörsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálatok. Orvosának vérvizsgálatokat kell végeznie a BRUKINSA-kezelés alatt a vörsejtek számának ellenőrzése céljából.

Gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthetnek):

- tüdőfertőzés (alsó légúti fertőzés);
- a hepatitis B reaktiválódása (ha Önnek hepatitis B-fertőzése volt, ez kiújulhat);
- kis bevérzett pontok a bőr alatt;
- orrvérzés;
- gyors szívverés, kimaradó szívdobbanások, gyenge vagy egyenetlen pulzus, kábaság, légszomj, kellemetlen érzés a mellkasban (a szívritmuszavarok tünetei);
- gyengeség.
- bőrviszketés
- a kéz, a boka és a lábfej duzzanata

Nem gyakori mellékhatások (100 emberből legfeljebb 1-et érinthet):

- bélvérzés (véres széklet)
- a rákos sejtek gyors lebomlása által okozott szokatlan mennyiségű kémiai anyag a vérben a rák kezelése során és néha kezelés nélkül is (tumorlízis-szindróma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BRUKINSA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BRUKINSA?

- A készítmény hatóanyaga a zanubrutinib. Minden kemény kapszula 80 mg zanubrutinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - a kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-lauril-szulfát (E487), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (lásd 2. pont A BRUKINSA nátriumot tartalmaz).
 - a kapszulahéj: zselatin és titán-dioxid (E171)
 - jelölőfesték: sellakmáz (E904), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol (E1520).

Milyen a BRUKINSA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A BRUKINSA fehér vagy törtfehér kemény kapszula, egyik oldalán fekete "ZANU 80" jelöléssel ellátva. A kapszulák gyermekzáras kupakkal lezárt műanyag tartályban kerülnek forgalomba. Egy tartály 120 kemény kapszulát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BeiGene Ireland Ltd.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írország

Tel.: +353 1 566 7660

E-mail: bg.ireland@beigene.com

Gyártó

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,

K32 YD60

Írország

BeiGene Germany GmbH

Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach

Németország

BeiGene Netherlands B.V.

Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol

Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL AZ EGYÉVES FORGALOMBA
HOZATALI VÉDELEMRE VONATKOZÓ KÉRELEMMEL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **egyéves forgalomba hozatali védelem**

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (11) bekezdésében foglaltak figyelembe vételével, és úgy véli, hogy az új terápiás javallat az eddigivel összehasonlítva jelentős klinikai előnyt biztosít, amint azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.