

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BRUKINSA 80 mg hårda kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 80 mg zanubrutinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

Vit till benvit ogenomskinlig hård kapsel, 22 mm lång, märkt med "ZANU 80" i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BRUKINSA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som fått minst en tidigare behandling, eller för första linjens behandling av patienter som är olämpliga för kemo-immunterapi.

BRUKINSA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med marginalzonslymfom (MZL) som fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling.

BRUKINSA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad daglig dos av zanubrutinib är 320 mg, som ska tas antingen en gång dagligen (fyra 80 mg kapslar) eller två gånger dagligen (två 80 mg kapslar). Behandling med Brukinsa bör fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Dosändring vid biverkningar

Rekommenderad dosändring av zanubrutinib vid biverkningar av grad 3 eller högre anges i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar

Biverkning	Förekomst av biverkning	Dosändring (Startdos: 320 mg en gång dagligen eller 160 mg två gånger dagligen)
Icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller högre. Febril neutropeni av grad 3. Trombocytopeni med signifikant blödning av grad 3. Neutropeni av grad 4 (som varar i mer än 10 dagar i följd). Trombocytopeni av grad 4 (som varar i mer än 10 dagar i följd).	Första	Avbryt behandlingen med BRUKINSA. När toxiciteten har övergått till grad 1 eller utgångsläge: Återuppta behandlingen med 320 mg en gång dagligen eller 160 mg två gånger dagligen.
	Andra	Avbryt behandlingen med BRUKINSA. När toxiciteten har övergått till grad 1 eller utgångsläge: Återuppta behandlingen med 160 mg en gång dagligen eller 80 mg två gånger dagligen.
	Tredje	Avbryt behandlingen med BRUKINSA. När toxiciteten har övergått till grad 1 eller utgångsläge: Återuppta behandlingen med 80 mg en gång dagligen.
	Fjärde	Avsluta behandlingen med BRUKINSA.

Asymtomatisk lymfocytos ska inte betraktas som en biverkning, och dessa patienter ska fortsätta ta BRUKINSA.

Dosändringar för samtidig behandling

Dosändringar för användning med CYP3A-hämmare eller -inducerare (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2):

Tabell 2: Rekommenderade dosändringar vid samtidig administrering av andra läkemedel

CYP3A	Samtidigt administrerat läkemedel	Rekommenderad dos:
Hämning	Starka CYP3A-hämmare (t.ex. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir).	80 mg en gång dagligen.
	Måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruktjuice, pomerans).	80 mg två gånger dagligen.
Induktion	Starka CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampin, johannesört).	Undvik samtidig användning. Överväg alternativa medel med svagare CYP3A-induktion.
	Måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin).	

Glömd dos:

En dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd dos. Om en dos inte tas vid den schemalagda tidpunkten, ska nästa dos tas enligt det ordinarie schemat.

Särskilda populationer

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för äldre patienter (≥65 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 ml/min, beräknat genom användning av Cockcroft-Gaults formel). Information rörande patienter med svårt nedsatt njurfunktion och ESRD (n=12) är begränsad. patienter med svår nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) eller på dialys ska övervakas för biverkningar av BRUKINSA (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosändringar behövs inte för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. Patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion behandlades i kliniska studier av BRUKINSA. Den rekommenderade dosen av BRUKINSA för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är 80 mg oralt två gånger dagligen. Säkerheten för BRUKINSA har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska noggrant övervakas med avseende på biverkningar av BRUKINSA (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för BRUKINSA för barn i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga uppgifter finns.

Administreringsätt

BRUKINSA är avsett för oral användning. De hårda kapslarna kan tas med eller utan mat. Patienterna bör instrueras att svälja kapslarna hela med vatten och inte öppna, bryta isär eller tugga kapslarna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Blödning

Allvarliga och fatala blödningshändelser har förekommit hos patienter som behandlats med BRUKINSA som monoterapi. Blödningshändelser av grad 3 eller högre däribland intrakraniella och gastrointestinala blödningar, hematuri och hemotorax har rapporterats hos patienter, se avsnitt 4.8. Blödningshändelser oavsett grad, däribland purpura och petekier, har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter. Mekanismen för blödningshändelserna är inte helt klarlagd.

BRUKINSA kan öka blödningsrisken hos patienter som får trombocytaggregations- eller koagulationshämmande behandling och patienterna ska övervakas med avseende på tecken på blödning. Dosändring kan vara nödvändig för biverkningar av grad 3 eller högre enligt rekommendation (se avsnitt 4.2). Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte ges tillsammans med BRUKINSA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på blödning och för kontroll av blodvärden. Överväg nyttan och risken med koagulationshämmande eller trombocyt-aggregationshämmande behandling vid samtidig administrering av BRUKINSA.

Infektioner

Fatala och icke-fatala infektioner (däribland bakteriella, virala och fungala infektioner, eller sepsis) samt opportunistiska infektioner (t.ex. infektioner med herpesvirus, kryptokocker, Aspergillus och Pneumocystis jiroveci) har förekommit hos patienter som behandlats med BRUKINSA som monoterapi. Infektioner av grad 3 eller högre har förekommit hos patienter, se avsnitt 4.8. Den vanligaste infektionen av grad 3 eller högre var pneumoni. Infektioner orsakade av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) har också förekommit. Innan behandling med BRUKINSA påbörjas bör patientens HBV-status fastställas. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positiv hepatit B-serologi. Patienter ska övervakas och hanteras enligt de medicinska standarderna för att förhindra hepatit B-reaktivering. Överväg profylax i enlighet med vårdstandarden hos patienter som löper ökad risk för infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symtom på infektion och behandlas på lämpligt sätt.

Cytopenier

Cytopenier av grad 3 eller 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporterades hos patienter som behandlats med BRUKINSA som monoterapi, se avsnitt 4.8. Under behandlingen ska fullständigt blodcellsantal övervakas månatligen, se avsnitt 4.2.

Sekundära primära maligniteter

Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlats med BRUKINSA som monoterapi. Den vanligaste sekundära primära maligniteten var hudcancer (basalcellskarcinom och skivepitelkarcinom i huden). Rekommendera patienterna att använda solskydd.

Förmaksflimmer och förmaksfladder

Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter som behandlats med BRUKINSA som monoterapi, särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni och akuta infektioner. Övervaka för tecken och symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har i sällsynta fall rapporterats i samband med zanubrutinibehandling, särskilt hos patienter som behandlades för kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Bedöm relevanta risker (t.ex. hög tumörbörda eller urinsyranivåer i blodet) och vidta lämpliga försiktighetsåtgärder. Övervaka patienter noggrant och behandla efter behov.

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod när de använder Brukinsa (se avsnitt 4.6).

BRUKINSA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Zanubrutinib metaboliseras primärt via cytokrom P450-enzym 3A (CYP3A).

Medel som kan öka plasmakoncentrationer av zanubrutinib

Samtidig användning av BRUKINSA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A kan öka exponeringen för zanubrutinib.

Starka CYP3A-hämmare

Samtidig användning av flera doser av itraconazol (starka CYP3A-hämmare) ökade C_{max} för zanubrutinib 2,6-faldigt och AUC 3,8-faldigt hos friska individer.

Om en stark CYP3A-hämmare måste användas (t.ex. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), ska du sänka BRUKINSA-dosen till 80 mg (en kapsel) under användning av hämmare. Övervaka patienten noga för toxicitet och följ dosjusteringsanvisningarna vid behov (se avsnitt 4.2).

Måttliga CYP3A-hämmare

Fysiologiskt baserade PK-simuleringar (PBPK-modell) tyder på att samtidig administrering av flera doser av en måttlig CYP3A-hämmare kan öka C_{max} och AUC för zanubrutinib cirka 2-faldigt. Om en måttlig CYP3A-hämmare måste användas (t.ex. erytromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruktjuice, Sevilla-apelsiner), sänk BRUKINSA-dosen till 160 mg (två kapslar) under användning av hämmare. Övervaka patienter noga för toxicitet och följ dosjusteringsanvisningarna vid behov (se avsnitt 4.2).

Milda CYP3A-hämmare

Simuleringar med fasta förhållanden föreslog att milda CYP3A-hämmare (t.ex. cyklosporin och fluvoxamin) kan öka AUC för zanubrutinib <1,5-faldigt. Ingen dosjustering krävs i kombination med milda hämmare. Övervaka patienter noga för toxicitet och följ dosjusteringsanvisningarna efter behov.

Grapefrukt och Sevilla-apelsiner bör förtäras med försiktighet under BRUKINSA-behandling då dessa innehåller måttliga hämmare av CYP3A (se avsnitt 4.2).

Medel som kan minska plasmakoncentrationerna av zanubrutinib

Samtidig användning av zanubrutinib och starka eller måttliga CYP3A-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av zanubrutinib.

CYP3A-inducerare

Samtidig användning av flera doser av rifampicin (stark CYP3A-inducerare) minskade C_{max} för zanubrutinib med 92 % och AUC med 93 % hos friska individer. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampin, johannesört) och måttliga CYP3A-inducerare (t.ex. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bör undvikas (se avsnitt 4.2). Samtidig användning av flera doser rifabutin (måttlig CYP3A-inducerare) minskade C_{max} för zanubrutinib med 48 % och AUC med 44 % hos friska individer. Milda CYP3A-inducerare kan användas med försiktighet under BRUKINSA-behandling.

Magsyrereducerande medel

Inga kliniskt signifikanta skillnader i zanubrutinibs farmakokinetik har observerats vid samtidig administrering av magsyrereducerande medel (protonpumphämmare, H₂-receptorantagonister).

Medel vars plasmakoncentrationer kan förändras av zanubrutinib.

Zanubrutinib är en mild inducerare av CYP3A och CYP2C19. Samtidig användning av zanubrutinib kan minska plasmakoncentrationerna av dessa substratläkemedel.

CYP3A-substrat

Samtidig administrering av flera doser av zanubrutinib minskade C_{max} för midazolam (CYP3A-substrat) med 30 % och AUC med 47 %. Läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP3A (t.ex. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus) bör användas med försiktighet, eftersom zanubrutinib kan minska plasmaexponeringen för dessa läkemedel.

CYP2C19-substrat

Samtidig administrering av flera doser av zanubrutinib minskade C_{max} för omeprazol (CYP2C19-substratet) med 20 % och AUC med 36 %. Läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av CYP2C19 (t.ex. S-mefenytin) bör användas med försiktighet, eftersom zanubrutinib kan minska plasmasexponeringen för dessa läkemedel.

Andra CYP-substrat

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats med S-warfarin (CYP2C9-substrat) farmakokinetik vid samtidig administrering av zanubrutinib.

Samtidig administrering med transportsubstrat / -hämmare

Samtidig administrering av flera doser av zanubrutinib ökade C_{max} för digoxin (Pgp-substrat) med 34 % och AUC med 11 %. Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för rosuvastatin (BCRP-substrat) har observerats vid samtidig administrering av zanubrutinib.

Samtidig användning av orala P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. digoxin) bör tas med försiktighet eftersom zanubrutinib kan öka deras koncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel hos kvinnor

På grundval av resultat från djurstudier kan BRUKINSA orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor (se avsnitt 5.3). Kvinnor ska undvika graviditet under behandling med BRUKINSA och en månad efter avslutad behandling. Fertila kvinnor måste därför använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med BRUKINSA och en månad efter avslutad behandling. Det är för närvarande inte känt om zanubrutinib minskar effekten av hormonella preventivmedel och kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför lägga till en barriärmetod. Graviditetstest före påbörjande av behandling rekommenderas för kvinnor i fertil ålder.

Graviditet

BRUKINSA rekommenderas inte under graviditet. Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av zanubrutinib i gravida kvinnor. Djuurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om zanubrutinib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk och inga icke-kliniska studier har utförts. En risk för ammande barn kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Brukinsa.

Fertilitet

Ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet observerades hos råttor men morfologiska avvikelser i sperma och ökad förlust efter implantation observerades på 300 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BRUKINSA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tar BRUKINSA och ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var övre luftvägsinfektion[§] (33 %), blåmärken[§] (30 %), neutropeni[§] (28 %), blödning/hematom[§] (27 %), utslag[§] (23 %) och muskuloskeletal smärta[§] (23 %) (tabell 3).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre ($> 5\%$) var neutropeni[§] (19 %), lunginflammation[§] (9 %) högt blodtryck (7) och trombocytopeni[§] (6 %)

Av de 1 550 patienter som behandlades med zanubrutinib avbröt 2,9 % behandlingen på grund av biverkningar. Den vanligaste biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts var lunginflammation[§] (1,4 %). Biverkningar som ledde till dosminskning inträffade hos 5,7 % av patienterna

Lista i tabellform över biverkningar

Säkerhetsprofilen baseras på samlade data från 1 550 patienter med B-cellsmaligniteter, inklusive patienter med kronisk lymfatisk leukemi (N = 938), Waldenströms makroglobulinemi (N = 249), mantelcellslymfom (N = 140), marginalzonslymfom (N = 93), follikulärt lymfom (N = 59) och andra typer av B-cellsmaligniteter (N = 71), som behandlats med BRUKINSA i kliniska studier med en median exponeringstid på 22,95 månader.

Biverkningar hos patienter som behandlats med BRUKINSA för B-cellsmaligniteter anges nedan efter klassificering av organsystem och frekvensgrupp. Frekvenser definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande allvarlighet.

Tabell 3: Biverkningar hos patienter med B-cellsmaligniteter som har rapporterats i kliniska studier

MedDRA Klassificering av organsystem	MedDRA-termer	Alla grader*(%)	Grad 3 eller högre (%)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion [§]	Mycket vanliga (33)	2
	Pneumoni [#]	Mycket vanliga (18)	9
	Pneumoni	Mycket vanliga (12)	7
	Nedre luftvägsinfektion	Vanliga (5)	< 1
	Urinvägsinfektion	Mycket vanliga (12)	2
	Bronkit	Vanliga (4)	< 1
	Reaktivering av hepatit B	Mindre vanliga (< 1)	< 1

Blodet och lymfsystemet	Neutropeni [§]	Mycket vanliga (28)	19
	Febril neutropeni	Vanliga (1)	1
	Trombocytopeni [§]	Mycket vanliga (16)	6
	Anemi [§]	Mycket vanliga (14)	5
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel [§]	Mycket vanliga (11)	< 1
Hjärt-sjukdomar	Förmaksflimmer och förmaksfladder	Vanliga (3)	1
	Blåmärken [§]	Mycket vanliga (30)	1
Blodkärl	Kontusion	Mycket vanliga (18)	0
	Petekier	Vanliga (7)	< 1
	Blodutgjutningar	Vanliga (5)	< 1
	Ekkymos	Vanliga (2)	< 1
	Blödning/hematom [§] #	Mycket vanliga (27)	3
	Hematuri	Mycket vanliga (10)	< 1
	Näsblödning	Vanliga (7)	< 1
	Gastrointestinal blödning	Mindre vanliga (< 1)	< 1
	Högt blodtryck	Mycket vanliga (13)	7
	Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mycket vanliga (19)
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga (19)	2
	Förstoppning	Mycket vanliga (12)	< 1
Hud och subkutan vävnad	Utslag [§]	Mycket vanliga (23)	< 1
	Klåda	Vanliga (7)	< 1
	Generaliserad exfoliativ dermatit	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta [§]	Mycket vanliga (23)	2
	Artralgi	Mycket vanliga (13)	< 1
	Ryggsmärta	Mycket vanliga (10)	< 1
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet [§]	Mycket vanliga (16)	1
	Trötthet	Mycket vanliga (12)	1
	Asteni	Vanliga (4)	< 1
	Perifert ödem	Vanliga (7)	< 1
Metabolism och nutrition	Tumörlyssyndrom	Mindre vanliga (< 1)	< 1

Undersökningar†	Absolut antal neutrofiler ^{†±}	Mycket vanliga (49)	21
	Platelets decreased ^{†±}	Mycket vanliga (36)	7
	Minskat hemoglobin ^{†±}	Mycket vanliga (23)	4

* Gradering enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.

† Baserat på laboratorieanalyser

± Procentandelen är baserad på antalet patienter med utvärderingar både vid baslinjen samt minst en efter baslinjen.

§ Inkluderar flera biverkningstermer

Inkluderar händelser med dödlig utgång

Övriga särskilda patientgrupper

Äldre

Av de 1 550 patienter som behandlades med BRUKINSA var 61,3 % 65 år eller äldre. Förekomsten av biverkningar av grad 3 eller högre var något högre hos äldre patienter som behandlades med zanubrutinib (60,3 % av patienterna i åldern ≥65 år jämfört med 54,0 % av patienterna i åldern <65 år). Inga kliniskt relevanta skillnader observerades mellan patienter ≥ 65 år och yngre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för BRUKINSA för barn och unga under 18 års ålder har inte fastställts.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inget specifikt motgift mot BRUKINSA. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och lämplig understödjande behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, Brutons tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01EL03.

Verkningsmekanism

Zanubrutinib är en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK). Zanubrutinib bildar en kovalent bindning med en cysteinrest i det aktiva sätet hos BTK, vilket leder till hämning av BTK:s aktivitet. BTK är en signalmolekyl i B-cellsreceptorns (BCR) och cytokinreceptorns signalvägar. BTK:s signalering, via ytreceptorer på B-cellerna, resulterar i aktivering av signalvägar som är nödvändiga för B-cellernas proliferation, transport, kemotaxi och adhesion.

Farmakodynamisk effekt

BTK-beläggning i perifera mononukleära blodceller (PBMCer) och vävnadsprover från lymfkörtel

Steady-state för medianbeläggningen av BTK i perifera mononukleära blodceller upprätthölls till 100 % under 24 timmar vid en daglig dos på 320 mg hos patienter med B-cells maligniteter.

Steady-state för medianbeläggningen av BTK i lymfkörtlar var 94 % till 100 % efter den rekommenderade dosen.

Effekt på QT-/QTc-intervallet och hjärtelektrofysiologi

Vid rekommenderade doser (320 mg en gång dagligen eller 160 mg två gånger dagligen) fanns inga kliniskt relevanta effekter på QTc-intervallet. Vid en enkeldos 1,5 gånger den maximala rekommenderade dosen (480 mg), förlängde zanubrutinib inte QT-intervallet i någon kliniskt relevant omfattning (dvs. ≥ 10 msec).

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM)

Säkerhet och effekt för BRUKINSA vid WM utvärderades i en randomiserad, öppen, multicenterstudie som jämförde zanubrutinib och iburutinib (ASPEN-studie) hos patienter som var BTK-hämmarnaiva. Patienter som uppfyllde studiens kriterier var minst 18 år och hade en kliniskt och histologiskt definitiv diagnos på recidiverande/refraktär eller behandlingsnaiv WM då de ansågs olämpliga för standardregimer med kemo-immunterapi av sin behandlande läkare. Patienter skulle uppfylla minst ett kriterium för behandling enligt konsensuskriterierna från Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) och ha en mätbar sjukdom, definierad som en IgM-serumnivå på $>0,5$ g/dl. Patienter med en MYD88-mutation (MYD88^{MUT}) tilldelades till kohort 1 (N = 201) och randomiserades 1:1 till att få antingen zanubrutinib 160 mg två gånger dagligen (arm A) eller iburutinib 420 mg en gång dagligen (arm B) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som befanns ha MYD88 av vildtyp (MYD88^{WT}) genom gensekvensering (beräknas finnas hos cirka 10 % av de inskrivna patienterna), skrevs in till kohort 2 (N = 28) och fick zanubrutinib 160 mg två gånger dagligen i en tredje, icke-randomiserad, studiearm (arm C).

I kohort 1 (MYD88^{MUT}) var medianåldern 70 år (intervall: 38 till 90 år), med 71 % och 60 % av patienterna som behandlades med iburutinib respektive zanubrutinib i åldern >65 år gamla. 33 % av patienterna i zanubrutinib-armen och 22 % i iburutinib var >75 år. 67 % var män och 91 % var kaukasiska. Vid studiens start hade 44 % av patienterna i iburutinib-armen och 46 % av patienterna i zanubrutinib-armen ett högt International Prognostic Scoring System (IPSS). Hundrasextiofyra patienter hade återfall eller refraktär sjukdom; medianantalet tidigare behandlingar var 1 (intervall 1 till 8).

Det primära resultatmättet var frekvensen av fullständig respons (CR) eller mycket bra partiell respons (VGPR), enligt utvärdering av en oberoende granskningskommitté (IRC) med anpassning av de responskriterier som uppdaterats vid Sixth IWWM. De sekundära effektmåtten för kohort 1 omfattar huvudsaklig responsfrekvens (MRR), varaktighet av respons, hastighet för fullständig respons (CR) eller mycket bra partiell respons (VGPR) som fastställs av prövaren och progressionsfri överlevnad (PFS).

Testerna för överlägsenheten hos det primära effektmättet VGPR eller CR krävde testning i den återfallande/refraktära analysuppsättningen före testning i ITT-analysuppsättningen. Medianuppföljningen var 19,4 månader. Hos de återfallande/refraktära patienterna uppnådde 19,8 % och 28,9 % VGPR eller CR på armarna för iburutinib respektive zanubrutinib. Det primära effektmättet för effekt var inte signifikant i uppsättningen för återfalls/refraktär analys (2-sidig $p=0,1160$). Tabell 4 sammanfattar svaren som bedömts av IRC för uppsättningen med återfalls/refraktär och ITT-analys. Svar observerades med zanubrutinib i undergrupper, inklusive MYD88^{WT}-patienter (kohort 2) som hade en VGPR- eller CR-frekvens på 26,9 % och en MRR på 50 %.

Tabell 4: Primär analys av sjukdomsrespons från oberoende granskningskommitté (ASPEN-studie)

Svarskategori	Återfall/refraktär		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Median uppföljningstid i månader (intervall)	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, 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)
Riskskillnad (%) ^b	10,7		10,2	
95 % CI ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
p-värde ^c	0,1160			
MRR (PR eller bättre), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % CI ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Riskskillnad (%) ^b	-3,5		-0,5	
95 % CI	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Varaktighet stark respons				
Frånvaro av händelse, % (95 % CI) ^d 18 månader	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Procenttalen baseras på N.

^a dubbelsidigt konfidensintervall på 95 % beräknat med Clopper-Pearsons metod.

^b 95 % konfidensintervall för den vanligaste riskskillnaden enligt Mantel-Haenszels metodik beräknat med användning av en normalfördelning och Satos standardfel som har stratifierats efter stratifieringsfaktorer per IRT (strata CXCR4 WT och UNK har sammanlagts) och åldersgrupp (≤65 och >65). Referensgruppen är Ibrutinib.

^c Baserat på det CMH-test som stratifierats enligt stratifieringsfaktorer per IRT (strata CXCR4 WT och UNK har lagts samman) och åldersgrupp (≤65 och >65)

^d Frånvaro av händelse beräknas enligt Kaplan-Meier-metoden med uppskattningsvis 95 % KI enligt Greenwoods formel.

Baserat på ett uppdaterat cut-off för datainsamling var den progressionsfria händelsefria frekvensen enligt utredarens bedömning 77,6 % mot 84,9 % efter 30 månader (ibrutinib vs zanubrutinib), med en uppskattad total riskkvot på 0,734 (95 % KI: 0,380, 1,415).

Patienter med marginalzonlymfom (MZL)

Effekten av zanubrutinib utvärderades i en öppen, enarmad multicenterstudie i fas två med 68 patienter med MZL som hade fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling. Tjugosex (38,2 %) patienter hade extranodal MZL, 26 (38,2 %) hade nodal MZL, 12 (17,6 %) hade mjält-MZL och hos 4 (6 %) patienter var subtypen okänd. Zanubrutinib gavs oralt i en dos på 160 mg två gånger dagligen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod. Patienternas medianålder var 70 år (intervall: 37 till 95) och 53 % var män. Mediantiden sedan initial diagnos var 61,5 månader (intervall: 2,0 till 353,6). Medianantalet tidigare behandlingar var 2 (intervall: 1 till 6) och 27,9 % av patienterna fick 3 eller fler linjer av systemisk behandling; 98,5 % (n=67) av patienterna hade fått tidigare rituximab-baserad cytostatikabehandling och 85,3 % (n=58) av patienterna hade fått tidigare behandling med alkylterande medel; 5,9 % av patienterna (n=4) hade genomgått tidigare stamcellstransplantation. Sextiotre (92,6 %) patienter hade vid baslinjen en ECOG-prestandastatus på 0 eller 1. Tjugotvå (32,4 %) patienter hade refraktär sjukdom vid studiestart.

Tumörresponsen var i enlighet med Lugano Classification från 2014 och det primära effektmåttet var den totala responsfrekvensen enligt bedömningen av en oberoende granskningskommitté (IRC).

Tabell 4: Effektnresultat hos patienter med MZL av en oberoende granskningskommitté

	Studie BGB-3111-214 (N=66)^a
ORR (95 % CI)	68 % (55,6;79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Median DoR i månader (95 % CI)	NE (25,0; NE)
DOR händelsefri frekvens ^b vid 24 månader, % (95 % CI)	72,9 (54,4; 84,9)
Median studieuppföljning i månader (min, max)	28,04 (1,64; 32,89)

a Två patienter i BGB-3111-214 kunde inte utvärderas med avseende på effekt på grund av central bekräftelse av transformation av MZL till diffust storcelligt B-cellslymfom.

b Händelsefri frekvens beräknad enligt Kaplan-Meier-metoden med 95 % konfidensintervall som uppskattades enligt Greenwoods formel.

ORR: total responsfrekvens, CR: fullständig respons, PR: partiell respons, DoR: responsens varaktighet, CI: konfidensintervall, NE: ej uppskattningsbar

I BGB-3111-214 var mediantiden till respons 2,79 månader (intervall: 1,7 till 11,1 månader). Efter en median studieuppföljningstid på 28,04 månader (intervall: 1,64 till 32,89 månader) hade den mediana varaktigheten för respons (DOR) enligt bedömning av den oberoende granskningskommittén inte uppnåtts (95 % CI 25,0 månader till NE) och totalt 72,9 % (95 % CI 54,4 till 84,9) av patienterna med respons uppskattades vara händelsefria vid 24 månader efter initial respons.

De övergripande responsfrekvenser som observerades var desamma i tre olika MZL-subtyper (extranodal, nodal och mjälte).

Patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Effekten av BRUKINSA hos patienter med KLL utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier.

BGB-3111-304: En internationell, öppen, randomiserad fas 3-studie av zanubrutinib jämfört med bendamustin plus rituximab (BR) hos patienter med tidigare obehandlad KLL

BGB-3111-304 är en randomiserad multicenter, öppen, aktiv kontrollerad fas 3-studie av zanubrutinib som monoterapi och bendamustin i kombination med rituximab hos 479 patienter med tidigare obehandlad KLL utan 17p-deletion (del(17p)) (arm A och B; kohort 1). BGB-3111-304 arm C (kohort 2) är en enarmad multicenter-studie av zanubrutinib som monoterapi hos 110 patienter med tidigare obehandlad KLL med centralt bekräftad del(17p).

Bägge kohorterna inkluderade patienter som var 65 år och äldre samt patienter i åldern 18-65 år som inte var lämpade för kemo-immunterapi med fludarabin, cyklofosamid och rituximab (FCR).

Demografiska egenskaper och baslinje-egenskaper var generellt väl avvägda mellan arm A (zanubrutinib) och arm B (BR) i kohort 1. I båda armarna var medianåldern 70 år, med en något högre andel patienter ≥ 75 år (26,1 %) i arm A jämfört med arm B (22,3 %) och en något lägre andel patienter i åldern 65-75 år (55,2 %) i arm A jämfört med arm B (58,4 %). I kohort 1 hade 92,7 % av patienterna vid baslinjen en ECOG-prestandastatus på 0 eller 1 (93,7 % i arm A och 91,6 % i arm B). I kohort 2 (arm C zanubrutinib) hade 87,3 % av patienterna vid baslinjen en ECOG-prestandastatus på 0 eller 1.

Demografiska egenskaper och baslinje-egenskaper var generellt väl avvägda också mellan arm A (zanubrutinib) i kohort 1 och arm C (zanubrutinib) i kohort 2.

I kohort 1 stratifierades randomiseringen efter ålder (< 65 år jämfört med ≥ 65 år), Binet-stadium (C jämfört med A eller B), mutationsstatus (muterad jämfört med omuterad) för variabel del av immunoglobulin tung kedja (immunoglobulin variable region heavy chain, IGHV) och geografisk region (Nordamerika jämfört med Europa jämfört med Asien och Stillahavsområdet).

Totalt 479 patienter randomiserades (intent-to-treat [ITT] -analyspopulation), 241 patienter till zanubrutinib som kontinuerlig monoterapi och 238 patienter till 6 behandlingscykler med bendamustin och rituximab (BR).

I kohort 1 fick patienterna i zanubrutinib-arm A 160 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. I arm B fick patienterna bendamustin vid en dos på 90 mg/m²/dag under de första 2 dagarna av varje cykel i 6 cykler samt rituximab vid en dos på 375 mg/m² under cykel 1 och 500 mg/m² under cykel 2-6. Varje behandlingscykel bestod av cirka 28 dagar. I kohort 2 (arm C) fick patienterna zanubrutinib 160 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

För kohort 1 var det primära resultatmålet progressionsfri överlevnad (PFS), bedömt av en oberoende central granskningskommitté (IRC). De sekundära resultatmåten omfattade bl.a. total responsfrekvens (ORR) baserat på IRC-bedömning.

I kohort 1 var den mediana varaktigheten för uppföljning för PFS 25,0 månader (intervall: 0,0 till 41,4). PFS-frekvensen vid 24 månader var 85,5 % (95 % KI: 80,1; 89,6) för zanubrutinib och 69,5 % (95 % KI: 62,4; 75,5) för BR. I kohort 2 var den mediana varaktigheten för uppföljning för PFS 27,9 månader (intervall: 1,0 till 38,8) och PFS-frekvensen vid 24 månader 88,9 % (95 % KI: 81,3; 93,6). ORR bedömt av IRC i kohort 2 var 90,0 % (95 % KI: 82,8; 94,9). Mediantiden till partiell respons eller högre enligt bedömning av IRC var 2,89 månader (intervall: 1,8; 14,2) respektive 2,86 månader (intervall: 1,9; 13,9) i zanubrutinib-armen i kohort 1 och kohort 2.

Effektresultaten för kohort 1 presenteras i Tabell . Kaplan-Meier-kurvor för PFS för båda armarna i kohort 1 visas i **Figur 1**.

Tabell 6: Effekresultat i BGB-3111-304Error! No document variable supplied.

Resultatmått	Kohort 1* Patienter utan Del(17p)	
	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustine + Rituximab (N = 238)
Progressionsfri överlevnad (PFS) [†]		
Antal händelser, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Sjukdomsprogression, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Dödsfall, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Median (95 % KI), månader ^a	IU (IU; IU)	33,7 (28,1; IU)
Riskkvot (95 % KI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P-värde ^c	< 0,0001	
Total responsfrekvens (ORR) [†] % (95 % KI)	94,6 %	85,3 %

	Kohort 1* Patienter utan Del(17p)	
Resultatmått	Zanubrutinib	Bendamustine + Rituximab
	(N = 241)	(N = 238)
	(91,0; 97,1)	(80,1; 89,5)

Total responsfrekvens: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: fullständig respons, CRi: fullständig respons med ofullständig hematopoetisk återhämtning, nPR: nodulär partiell respons, PR-L: partiell respons med lymfocytom, KI: konfidensintervall, IU: icke uppskattningsbart, median uppföljningstid för PFS var 25,0 månader (95 % KI: 24,6; 25,2).

* ITT-analyspopulation.

† Bedömt av oberoende central granskningskommitté (ICR).

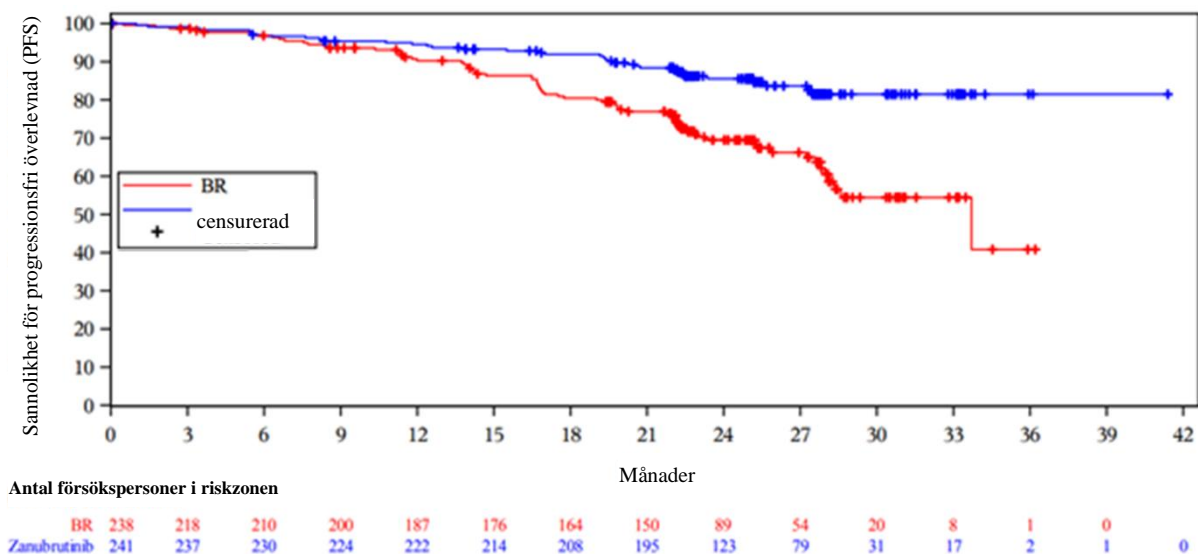
a Baserat på Kaplan-Meier-uppskattning.

b Baserat på en stratifierad Cox-regressionsmodell med bendamustin + rituximab som referensgrupp.

c Baserat på ett stratifierat log-rank test.

Vid en uppdaterad ad hoc-analys med en medianuppföljning på 33,5 månader för PFS förblev den utredarbedömda PFS i överensstämmelse med den primära analysen med en HR på 0,33 (95 % KI: 0,22 till 0,48, beskrivande $P < 0,0001$) i zanubrutinib-armen över BR-armen. Median PFS uppnåddes inte med zanubrutinib-armen och var 39,2 månader för BR-armen. 36 månader efter randomiseringen uppskattades 83,6 % av patienterna som behandlades med zanubrutinib och 55,1 % med BR vara progressionsfria och levande. Med en medianuppföljning på 35,8 månader nåddes inte median OS för båda armarna; 36-månaders OS-frekvensuppskattningen var 90,9 % (95 % KI: 86,3 till 94,0) i zanubrutinib-armen respektive 89,5 % (95 % KI: 84,2 till 93,1) i BR-armen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för IRC-bedömd PFS i BGB-3111-304 kohort 1 (ITT-population)Error! No document variable supplied.



BGB-3111-305: En randomiserad fas 3-studie av zanubrutinib jämfört med ibrutinib hos patienter med recidiverande/refraktär (R/R) KLL

BGB-3111-305 är en randomiserad multicenter, öppen, aktiv kontrollerad fas 3-studie. Den inkluderade 652 patienter med recidiverande eller refraktär KLL efter minst en tidigare systemisk behandling. Patienterna randomiserades till antingen zanubrutinib 160 mg oralt två gånger dagligen eller ibrutinib 420 mg oralt en gång dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Randomiseringen var stratifierad efter ålder (< 65 år jämfört med ≥ 65 år), geografisk region (Kina jämfört med icke-Kina), refraktär status (ja eller nej) och del(17p)/TP53-mutationsstatus (närvarande eller frånvarande).

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var generellt väl avvägda mellan behandlingsarmarna i ITT-analyspopulationen och hos de första 415 randomiserade patienterna.

I ITT-analyspopulationen var medianåldern 67,0 år i zanubrutinib-armen och 68,0 år i ibrutinib-armen. Merparten av patienterna i bägge armarna hade en ECOG-PS på 0 eller 1 (97,9 % i zanubrutinib-armen; 96,0 % i ibrutinib-armen). Samma demografiska egenskaper och baslinje-egenskaper observerades hos de första 415 randomiserade patienterna. Det mediana antalet av tidigare linjer med systemisk behandling är 1,0 i zanubrutinib-armen (intervall: 1 till 6) och 1,0 i ibrutinib-armen (intervall: 1 till 8) i både ITT-analyspopulationen och hos de första 415 randomiserade patienterna.

Patienter som tidigare behandlats med en BTK-hämmare var exkluderade från studie 305 och data för zanubrutinib efter tidigare behandling med BCL 2-hämmare är begränsade.

Av totalt 652 patienter tilldelades 327 till zanubrutinib som monoterapi och 325 till ibrutinib som monoterapi. Effektvärderingen är baserad på den förspecificerade interimanalysen av de första 415 randomiserade patienterna i ITT-populationen. Av dessa randomiserades 207 till zanubrutinib som monoterapi och 208 till ibrutinib som monoterapi. Effektsresultaten presenteras i tabell 7.

Det primära resultatmättet var total responsfrekvens (ORR, definierat som partiell respons eller bättre).

Vid den förspecificerade interimanalysen av ORR hos de första 415 randomiserade patienterna uppvisade zanubrutinib icke-inferioritet (1-sidigt $p < 0,0001$) och superioritet (2-sidigt $p = 0,0006$) jämfört med ibrutinib i fråga om det protokollspecifierade primära resultatmättet ORR bedömt av prövaren. Respons enligt fastställande av IRC uppvisade också icke-inferioritet för zanubrutinib jämfört med ibrutinib (1-sidigt $p < 0,0001$). Vid den slutliga ORR-analysen bedömer prövaren att ORR fortfarande är högre (79,5 % jämfört med 71,1 %) i zanubrutinib-armen jämfört med ibrutinib-armen (deskriptivt $p = 0,0133$); ORR fastställt av IRC var också signifikant högre i zanubrutinib-armen jämfört med ibrutinib-armen, med en bevisad superioritet (80,4 % respektive 72,9 %; 2-sidigt $p = 0,0264$).

Effektsresultaten vid den slutliga ORR-analysen för samtliga 652 randomiserade patienter presenteras i **Error! Reference source not found.**

Tabell 7: Effektsresultat i BGB-3111-305 (slutlig analys av samtliga 415 randomiserade patienter)Error! No document variable supplied. av utredare (protokolldefinierad primärt effektmått) och IRC-bedömning

Resultatmått	Prövarens bedömning (protokolldefinierat primärt effektmått)		IRC-bedömning	
	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Total responsfrekvens (ORR) n (%) (95 % KI)	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)
Responskvot ^a (95 % KI)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Icke-inferioritet ^b	1-sidigt p-värde < 0,0001		1- sidigt p-värde < 0,0001	
Superioritet ^c	2- sidigt p-värde 0,0006		2- sidigt p-värde 0,0121	

Varaktighet för respons ^d : frekvens av 12 månaders frånvaro av händelse % (95 % KI)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)
--	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Total responsfrekvens: CR + CRi + nPR + PR, CR: fullständig respons, CRi: fullständig respons med ofullständig hematopoetisk återhämtning, nPR: nodulär partiell respons, PR: partiell respons, KI: konfidensintervall.

* Median varaktighet av respons enligt bedömning av provaren uppnåddes inte i zanubrutinib-armen vid den slutliga analysen, median studieuppföljningstid var 15,31 månader (intervall: 0,1; 23,1) i zanubrutinib-armen och 15,43 månader (intervall: 0,1; 26,0) i ibrutinib-armen.

§ Hypotestestning för icke-inferioritet av ORR vid interimspanalysen baseras endast på de första 415 randomiserade patienterna med en 1-sidig signifikansnivå på 0,005

^a Responskvot: uppskattad kvot av den totala responsfrekvensen i zanubrutinib-armen dividerad med den i ibrutinib-armen.

^b Stratifierat test mot en nollad responskvot på 0,8558.

^c Stratifierat Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^d Kaplan-Meier-uppskattning.

Mediantiden till respons enligt provarens bedömning vid interimspanalysen av ORR hos de första 415 randomiserade patienterna var 5,59 månader (intervall: 2,7; 14,1) i zanubrutinib-armen och 5,65 månader (intervall: 2,8; 16,7) i ibrutinib-armen. Detta var förenligt med resultaten i bedömningen av IRC (5,55 månader jämfört med 5,63 månader i zanubrutinib- respektive ibrutinib-armen). Vid den slutliga ORR-analysen av samtliga 652 randomiserade patienter var mediantiden till respons oförändrad (5,59 månader jämfört med 5,65 månader enligt provarens bedömning och 5,52 månader jämfört med 5,62 månader enligt IRC-bedömningen i zanubrutinib- respektive ibrutinib-armen).

Hos patienter med del(17p)-mutation i populationen med de första 415 randomiserade patienterna var ORR enligt provarens bedömning 83,3 % (95 % KI 62,5; 95,3; 20 av 24 patienter) i zanubrutinib-armen och 53,8 % (95 % KI 33,4; 73,4; 14 av 26 patienter) i ibrutinib-armen. Baserat på IRC-bedömningen var ORR 79,2 % (95 % KI 57,8; 92,9; 19 av 24 patienter) i zanubrutinib-armen och 61,5 % (95 % KI 40,6; 79,8; 16 av 26 patienter) i ibrutinib-armen. Vid den slutliga ORR-analysen av samtliga 652 randomiserade patienter var ORR enligt provarens bedömning 86,7 % (95 % KI 73,2; 94,9; 39 av 45 patienter med del(17p)-mutation) i zanubrutinib-armen och 56,0 % (95 % KI 41,3; 70,0; 28 av 50 patienter med del(17p)-mutation) i ibrutinib-armen. Baserat på IRC-bedömningen var ORR 86,7 % (95 % KI 73,2; 94,9; 39 av 45 patienter med del(17p)-mutation) i zanubrutinib-armen och 64,0 % (95 % KI 49,2; 77,1; 32 av 50 patienter med del(17p)-mutation) i ibrutinib-armen.

För PFS hos samtliga 652 inkluderade patienter var, vid tidpunkten för interimspanalysen av ORR, frekvensen av 12 månaders frånvaro av händelse enligt provarens bedömning 93,3 % (95 % KI, 89,3; 95,9) för zanubrutinib-armen och 83,1 % (95 % KI, 77,3; 87,6) för ibrutinib-armen; enligt IRC-bedömningen var frekvensen av 12 månaders frånvaro av händelse 90,4 % (95 % KI, 85,7; 93,6) för zanubrutinib-armen och 81,7 % (95 % KI, 75,8; 86,4) för ibrutinib-armen. Med en median studieuppföljningstid på 24,3 månader (intervall: 0,1; 34,1) i zanubrutinib-armen och 23,8 månader (intervall: 0,1; 37,0) i ibrutinib-armen var vid den slutliga ORR-analysen frekvensen av 24 månaders frånvaro av händelse enligt provarens bedömning 78,4 % (95 % KI, 72,3; 83,4) för zanubrutinib-armen och 63,6 % (95 % KI, 56,5; 69,8) för ibrutinib-armen, och frekvensen av 24 månaders frånvaro av händelse enligt IRC-bedömningen var 77,4 % (95 % KI, 71,2; 82,4) för zanubrutinib-armen och 65,8 % (95 % KI, 58,9; 71,9) för ibrutinib-armen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för BRUKINSA för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av lymfoplasmacytiskt

lymfom och för behandling av mogna B-cellstumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) av Zanubrutinib och området under läkemedelskoncentrationen i plasma under tidskurvan (AUC) ökar proportionellt under ett dosintervall från 40 mg till 320 mg (0,13 till 1 gång den rekommenderade totala dagliga dosen). Begränsad systemisk ansamling av zanubrutinib observerades efter upprepad administrering under en vecka.

Det geometriska medelvärdet (% CV) för dagligt steady-state AUC av zanubrutinib är 2,099 (42 %) ng·h/ml efter 160 mg två gånger dagligen och 1,917 (59 %) ng·h/ml efter 320 mg en gång dagligen. Det geometriska medelvärdet (% CV) för steady-state C_{max} av zanubrutinib är 299 (56 %) ng/ml efter 160 mg två gånger dagligen och 533 (55 %) ng/ml efter 320 mg en gång dagligen.

Absorption

Medianvärdet för t_{max} av zanubrutinib är 2 timmar. Inga kliniskt betydelsefulla skillnader för AUC eller C_{max} av zanubrutinib observerades efter administrering av en fettrik måltid (cirka 1 000 kalorier med 50 % av det totala kaloriinnehållet från fett) hos friska försökspersoner.

Distribution

Det geometriska medelvärdet (% CV) för clearance vid steady-state av distributionsvolymen för zanubrutinib under slutfasen (V_z/F) var 522 l (71 %). Plasmaproteinbindningen av zanubrutinib är cirka 94 % och förhållandet blod/plasma var 0,7–0,8.

Metabolism

Zanubrutinib metaboliseras primärt av cytokrom P450(CYP)3A.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) för zanubrutinib är cirka 2–4 timmar efter en enda oral dos av zanubrutinib på 160 mg eller 320 mg. Det geometriska medelvärdet (% CV) för apparent oral clearance (CL/F) av zanubrutinib under slutfasen var 128 (61 %) l/h. Efter en enda dos av radioaktivt märkt zanubrutinib på 320 mg till friska försökspersoner, återfanns cirka 87 % av dosen i avföringen (38 % oförändrad) och 8 % i urinen (mindre än 1 % oförändrad).

Särskilda populationer

Äldre

Ålder (19–90 år, medelålder $65 \pm 12,5$) hade ingen kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetik för zanubrutinib baserat på farmakokinetisk populationsanalys (N = 1 291).

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska studier utfördes med zanubrutinib hos patienter under 18 år.

Kön

Kön (872 män och 419 kvinnor) hade ingen kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetik för zanubrutinib baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Ras

Ras (964 vita, 237 asiatiska, 30 svarta och 25 kategoriserade som övriga) hade ingen kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetik för zanubrutinib baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Kroppsvikt

Kroppsvikt (36–149 kg, medelvikt 76,5±16,9) hade ingen kliniskt meningsfull effekt på farmakokinetik för zanubrutinib baserat på farmakokinetisk populationsanalys (N=1 291).

Nedsatt njurfunktion

Zanubrutinib genomgår minimal renal elimination. Baserat på farmakokinetisk populationsanalys, hade lindrig och måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance [CrCl] ≥ 30 ml/min beräknad enligt Cockcroft-Gaults formel) ingen effekt på exponeringen för zanubrutinib. Analysen baserades på 362 patienter med normal njurfunktion, 523 med lätt nedsatt njurfunktion, 303 med måttligt nedsatt njurfunktion, 11 med svårt nedsatt njurfunktion och en med ESRD. Effekten av svår njurinsufficiens (CrCl < 30 ml/min) och dialys på farmakokinetik för zanubrutinib är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Den totala AUC för zanubrutinib ökade med 11 % hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), med 21 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och med 60 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) i förhållande till patienter med normal leverfunktion. Obunden AUC för zanubrutinib ökade med 23 % hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), med 43 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), och med 194 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) i förhållande till patienter med normal leverfunktion. En signifikant korrelation observerades mellan Child-Pugh-poängen, serumalbumin vid baslinjen, bilirubin vid baslinjen och protrombintiden vid baslinjen med obundet zanubrutinib AUC.

In vitro-studier

CYP-enzym

Zanubrutinib är en svag inducerare av CYP2B6 och CYP2C8. Zanubrutinib är inte en inducerare av CYP1A2.

Samtidig administrering med transportsubstrat/-hämmare

Zanubrutinib är sannolikt ett substrat för P-gp. Zanubrutinib är inte ett substrat eller hämmare av OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

Farmakodynamiska interaktioner

En *in vitro*-studie visade att den potentiella farmakodynamiska interaktionen mellan zanubrutinib och rituximab är låg och det är osannolikt att zanubrutinib kommer att störa den anti-CD20-antikroppsinducerade ADCC-effekten.

In vitro-, *ex vivo*- och djurstudier visade att zanubrutinib inte hade några eller minimala effekter på trombocytaktivering, glykoproteinuttryck och trombbildning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

De allmänna toxikologiska profilerna för zanubrutinib karakteriserades oralt hos Sprague-Dawley-råttor för upp till 6 månaders behandling och hos beaglehundar för upp till 9 månaders behandling.

I upprepade dosstudier hos råttor med upp till 6 månaders behandling noterades testartikelrelaterad mortalitet vid en dos på 1 000 mg/kg/dag (81x klinisk AUC) med histopatologiska fynd i magtarmkanalen. Andra fynd noterades främst i bukspottkörteln (atrofi, fibroplasi, blödning och/eller inflammatorisk cellinfiltration) vid doserna ≥ 30 mg/kg/dag (3x klinisk AUC), i huden kring nosen/munnen/ögonen (inflammatorisk cellinfiltration, erosion/sårbildning) från dosen 300 mg/kg/dag (16x klinisk AUC) och i lungan (förekomst av makrofager i alveolärerna) vid en dos på 300 mg/kg/dag. Alla dessa fynd återställdes helt eller delvis efter en återhämtningsperiod på 6 veckor, med undantag för fynden i bukspottkörteln som inte ansågs vara kliniskt relevanta.

I upprepade dosstudier hos hundar med upp till 9 månaders behandling noterades testartikelrelaterade fynd främst i magtarmsystemet (mjuk/vattning/slemmig avföring), huden (utslag, röd missfärgning och förtjockning/flagnig) och i mesenteriska, mandibulära och tarmassocierade lymfkörtlar och mjälte (lymfoid utarmning eller erytrofagocytos) vid doser från 10 mg/kg/dag till (3x klinisk AUC) till 100 mg/kg/dag (18x klinisk AUC). Alla dessa fynd återställdes helt eller delvis efter en återhämtningsperiod på 6 veckor.

Karcinogenicitet/genotoxicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte genomförts med zanubrutinib. Zanubrutinib var inte mutagent i en mutagenitetsanalys av bakterier (Ames), var inte klastogent i en kromosomaberrationstest i däggdjursceller (CHO) och var inte heller klastogent i en in vivo-analys av mikronukleus i benmärg hos råttor.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

En kombinerad fertilitetsstudie med manlig och kvinnlig fertilitet och tidig embryonal utveckling utfördes på råttor vid orala zanubrutinib-doser på 30, 100 och 300 mg/kg/dag. Inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet noterades men vid den högsta testade dosen noterades morfologiska avvikelser i spermier och ökad förlust efter implantation. Dosen på 100 mg/kg/dag är ungefär 13 gånger högre än den humana terapeutiska dosen.

Studier av embryo-fetal utvecklingstoxicitet genomfördes hos både råttor och kaniner. Zanubrutinib administrerades oralt till dräktiga råttor under organogenesperioden i doser på 30, 75 och 150 mg/kg/dag. Missbildningar i hjärtat (hjärtan med 2 eller 3 kammare hade en förekomst på 0,3 %–1,5 %) noterades i alla dosnivåer i frånvaro av maternell toxicitet. Dosen på 30 mg/kg/dag är cirka fem gånger högre än den humana terapeutiska exponeringen.

Administration av zanubrutinib till dräktiga kaniner under organogenesperioden på 30, 70 och 150 mg/kg/dag ledde till förlust efter implantation vid den högsta dosen. Dosen på 70 mg/kg är cirka 25 gånger högre än den humana terapeutiska exponeringen och förknippades med maternell toxicitet.

I en pre- och postnatal utvecklingstoxicitetsstudie, administrerades zanubrutinib oralt till råttor i doser på 30, 75 och 150 mg/kg/dag från implantation till och med avvänjning. Avkomman från grupperna som fick medelhög och hög dos minskade i kroppsvikt före avvänjning, och alla dosgrupper hade negativa okulära fynd (t.ex. starr, utstående öga). Dosen på 30 mg/kg/dag är cirka 5 gånger högre än den humana terapeutiska exponeringen

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Mikrokristallinsk cellulosa
Kroskarmellos natrium

Natriumlaurilsulfat (E487)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellac (E904)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaskor med en barnsäker polypropylenförslutning. Varje flaska innehåller 120 hårda kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Tfn +353 1 566 7660
E-post bg.ireland@beigene.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1576/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

22 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North 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
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare bekräfta effekten och säkerheten för zanubrutinib hos patienter med R/R MZL, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in den slutliga studierapporten om effektstudien efter det att läkemedlet godkänts (PAES): Study BGB-3111-308: en global, multicenter, öppen, randomiserad fas 3-studie av zanubrutinib plus rituximab jämfört med lenalidomid plus rituximab hos patienter med recidiverande/refraktärt marginalzonslymfom (NCT05100862).	by Q4 2028

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

BRUKINSA 80 mg hårda kapslar
zanubrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 80 mg zanubrutinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1576/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

BRUKINSA

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

BRUKINSA 80 mg hårda kapslar
zanubrutinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 80 mg zanubrutinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1576/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

BRUKINSA 80 mg hårda kapslar Zanubrutinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad BRUKINSA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar BRUKINSA
3. Hur du tar BRUKINSA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BRUKINSA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BRUKINSA är och vad det används för

BRUKINSA är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen zanubrutinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas proteinkinashämmare. Detta läkemedel fungerar genom att blockera Brutons tyrosinkinasa, ett protein i kroppen som hjälper cancerceller växa och överleva. Genom att blockera detta protein hjälper BRUKINSA till att minska deras antal och bromsar försämringen av cancer.

BRUKINSA används för att behandla Waldenströms makroglobulinemi (även kallad lymfoplasmacytiskt lymfom), en cancer som påverkar en typ av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter att tillverka för mycket av ett protein som kallas IgM.

Detta läkemedel används när sjukdomen har kommit tillbaka, eller om behandlingen inte har fungerat eller hos patienter som inte kan få kemoterapi tillsammans med en antikropp.

BRUKINSA används också för att behandla marginalzonslymfom. Detta är en typ av cancer som även påverkar B-lymfocyter eller B-celler. Vid marginalzonslymfom förökar sig de onormala B-cellerna för snabbt och lever för länge. Detta kan orsaka förstoring av organ som är en del av kroppens naturliga försvar, såsom lymfkörtel och mjälte. De onormala B-cellerna kan också påverka olika organ, såsom mage, spottkörtel, sköldkörtel, ögon, lungor, benmärg och blod. Patienterna kan uppleva feber, viktminskning, trötthet och nattliga svettningar, men även symtom som beror på var lymfomet utvecklas. Detta läkemedel används när sjukdomen har kommit tillbaka, eller om behandlingen inte har fungerat.

BRUKINSA används även för att behandla kronisk lymfatisk leukemi (KLL), vilket är en annan typ av cancer som påverkar B-celler som involverar lymfkörtlarna. Detta läkemedel används hos patienter som inte tidigare har behandlats för KLL eller när sjukdomen har kommit tillbaka eller inte har svarat på tidigare behandling.

2. Vad du behöver veta innan du tar BRUKINSA

Ta inte BRUKINSA

-om du är allergisk mot zanubrutinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar BRUKINSA:

- om du någon gång har haft ovanliga blåmärken eller blödning eller tar några läkemedel eller kosttillskott som ökar din blödningsrisk (se avsnittet ”**Andra läkemedel och BRUKINSA**”). Om du nyligen har genomgått en operation eller planerar att genomgå en operation, kan din läkare be dig att sluta ta BRUKINSA under en kort tid (3 till 7 dagar) före och efter operationen eller ingreppet hos tandläkaren
- om du har oregelbundna hjärtslag eller en historik med oregelbundna hjärtslag eller allvarlig hjärtsvikt, eller om du upplever något av följande: andfåddhet, svaghet, yrsel, svindel, svimning eller nära att svimma, bröstsmärta eller svullna ben.
- om du har informerats om att du löper ökad risk för infektioner. Du kan få virus-, bakterie- eller svampinfektioner under behandling med BRUKINSA med följande möjliga symtom: feber, frossa, svaghet, förvirring, värk i kroppen, förkylnings- eller influensasymtom, trötthetskänsla eller andfåddhet, gulfärgning av hud eller ögon (gulsot).
- om du någon gång har haft eller nu har hepatit B. Detta beror på att BRUKINSA skulle kunna orsaka hepatit B-viruset blir aktivt igen. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av läkaren för tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas
- om du har lever- eller njurbesvär
- om du nyligen har genomgått någon form av operation, särskilt om den skulle kunna påverka hur du tar upp mat eller läkemedel från magen eller tarmen
- om du nyligen haft ett lågt antal röda blodkroppar, infektionsbekämpande celler eller blodplättar i blodet
- om du tidigare har haft andra karcinom, inklusive hudcancer (till exempel basalcellscancer eller skivepitelcancer). Använd solskydd.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Tester och kontroller före och under behandling

Laborietester kan påvisa lymfocytos, en ökning av vita blodkroppar (”lymfocyter”) i ditt blod under de första behandlingsveckorna. Detta är förväntat och kan vara i ett par månader. Detta innebär inte nödvändigtvis att din blodcancer blir värre. Din läkare kommer att kontrollera dina blodvärden före och under behandlingen och kan i sällsynta fall ge dig ett annat läkemedel. Tala med din läkare om vad dina testresultat betyder.

Tumörlyssyndrom (TLS): ovanliga nivåer av kemiska ämnen i blodet som orsakas av den snabba nedbrytningen av cancerceller har inträffat under cancerbehandling och ibland till och med utan behandling. Detta kan leda till förändringar när det gäller njurfunktion, onormala hjärtslag eller anfall. Din läkare eller en annan vårdgivare kan göra blodtester för att kontrollera om du har TLS.

Barn och ungdomar

BRUKINSA ska inte användas av barn och ungdomar eftersom det sannolikt inte fungerar.

Andra läkemedel och BRUKINSA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innebär även receptfria läkemedel, naturläkemedel och kosttillskott. Detta beror på att BRUKINSA kan påverka hur andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa läkemedel påverka hur BRUKINSA fungerar.

BRUKINSA kan göra att du blöder lättare. Det innebär att du bör tala om för din läkare om du tar andra läkemedel som ökar din blödningsrisk. Dessa inkluderar läkemedel som:

- acetylsalicylsyra (aspirin), och icke-steroida inflammationshämmande medel (NSAID) som t.ex. ibuprofen och naproxen,
- antikoagulantia som t.ex. warfarin, heparin och andra läkemedel för behandling eller förebyggande av blodproppar,
- kosttillskott som kan öka blödningsrisken som t.ex. fiskolja, E-vitamin eller linfrön.

Om något av ovanstående gäller dig eller om du är osäker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar BRUKINSA.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar andra läkemedel – Effekterna av BRUKINSA eller andra läkemedel kan påverkas om du tar BRUKINSA tillsammans med något av följande läkemedel:

- antibiotika för att behandla bakterieinfektioner – ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin eller rifampicin
- läkemedel mot svampinfektioner – flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- läkemedel mot hiv-infektion – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicin för att förhindra illamående och kräkningar i samband med kemoterapi – aprepitant
- läkemedel mot depression – fluvoxamin, johannesört
- läkemedel som kallas kinashämmare för behandling av andra cancerformer – imatinib
- läkemedel mot högt blodtryck eller bröstsmärta – bosentan, diltiazem, verapamil
- hjärtläkemedel/antiarytmika – digoxin, dronedaron, kinidin
- läkemedel för att förhindra kramper, för att behandla epilepsi eller för att behandla ett smärtsamt tillstånd i ansiktet som kallas trigeminusneuralgi – karbamazepin, mefenytoin, fenytoin
- läkemedel mot migrän och klusterhuvudvärk – dihydroergotamin, ergotamin
- medicin mot extrem sömnlighet och andra sömnproblem – modafinil
- medicin mot psykos och Tourettes syndrom – pimozid
- läkemedel för anestesi – alfentanil, fentanyl
- läkemedel som kallas immunsuppressiva medel – ciklosporin, sirolimus, takrolimus

BRUKINSA med mat

Grapefrukt eller Sevilla-apelsiner (bittra apelsiner) bör konsumeras med försiktighet runt den tid du tar BRUKINSA. Detta beror på att de kan öka mängden BRUKINSA i ditt blod.

Graviditet och amning

Du får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel. BRUKINSA rekommenderas inte under graviditet. Det är okänt om BRUKINSA kan skada ditt ofödda barn.

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med BRUKINSA och i minst en månad efter behandlingen. En barriärmetod för preventivmedel (t.ex. kondomer) måste användas tillsammans med hormonella preventivmedel, såsom p-piller eller hormonspiral.

- Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid.
- Amma inte medan du tar detta läkemedel. BRUKINSA kan överföras till din bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött efter du tagit BRUKINSA, och detta kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

BRUKINSA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar BRUKINSA

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är 320 mg (4 kapslar) per dag, *antingen* en gång dagligen som 4 kapslar *eller* två gånger dagligen som 2 kapslar på morgonen och 2 på kvällen.

Din läkare kan justera dosen.

Ta kapslarna via munnen med ett glas vatten med mat eller mellan måltider.

Ta kapslarna vid ungefär samma tid varje dag.

BRUKINSA har bäst verkan då de sväljs hela. Svälj därför kapslarna hela. Öppna eller bryt inte dem och tugga inte på dem.

Om du har tagit för stor mängd av BRUKINSA

Om du tar mer BRUKINSA än du borde, ska du genast kontakta en läkare. Ta med dig kapselförpackningen och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta BRUKINSA

Om du missar en dos, ta den vid nästa schemalagda tidpunkt och återgå till det normala schemat. Om du tar BRUKINSA en gång per dag, ta din nästa dos nästa dag. Om du tar läkemedlet två gånger om dagen, på morgonen och på kvällen och du har glömt att ta det på morgonen, ta din nästa dos på kvällen. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd kapsel. Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om när du ska ta din nästa dos.

Om du slutar att ta BRUKINSA

Sluta inte att ta detta läkemedel annat än om läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta BRUKINSA och tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande biverkningar:

kliande upphöjda utslag, andningssvårigheter, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg – du kan ha fått en allergisk reaktion mot läkemedlet.

Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- feber, frossa, värk i kroppen, trötthetskänsla, förkylnings- eller influensasymtom, andfåddhet, frekvent och smärtsam urinering – dessa kan vara tecken på en infektion (virus-, bakterie- eller svampinfektion). Dessa kan innefatta infektion i näsan, bihålorna eller halsen (infektion i övre luftvägarna), lunginflammation eller urinvägsinfektion.
- svindel
- hosta
- blåmärken eller ökad benägenhet för blåmärken, skrubbsår
- blödning
- blod i urinen
- diarré: din läkare kan behöva ge dig vätske- och saltersättning eller ett annat läkemedel
- förstoppning
- hudutslag
- muskel- och ledvärk
- trötthet
- högt blodtryck
- blodprov som visar ett minskat antal blodkroppar. Din läkare bör ta blodprover under behandlingen med BRUKINSA för att kontrollera antalet blodkroppar.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- infektion i lungan (infektion i de nedre luftvägarna)
- reaktivering av hepatit B (om du tidigare haft hepatit B kan den återvända)
- små blödande fläckar under huden
- näsblod
- snabb hjärtfrekvens, uteblivna hjärtslag, svag eller ojämn puls, yrsel, andnöd, obehag i bröstet (symtom på problem med hjärtrytmen).
- Svaghet
- Klåda i huden
- Svullna händer, vristar eller fötter
- lågt antal vita blodkroppar med feber (febril neutropeni)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- tarmlödning (blod i avföringen)
- ovanliga nivåer av kemiska ämnen i blodet som orsakas av den snabba nedbrytningen av cancerceller har inträffat under cancerbehandling och ibland till och med utan behandling (tumörlyssyndrom).

Ingen känd frekvens:

- Hudrodnad och fjällande över ett stort område av kroppen, som kan ge klåda eller smärta (generaliserad exfoliativ dermatit)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BRUKINSA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad BRUKINSA innehåller

- Den aktiva substansen är zanubrutinib. Varje hård kapsel innehåller 80 mg zanubrutinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumlaurilsulfat (E487), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat (se avsnitt 2 ”BRUKINSA innehåller natrium”).
 - kapselskal: gelatin och titandioxid (E171)
 - tryckfärg: shellack (E904), svart järnoxid (E172) och propylenglykol (E1520).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BRUKINSA är en vit till benvit hård kapsel som är märkt ”ZANU 80” i svart bläck på ena sidan. Kapslarna tillhandahålls i en plastflaska med en barnsäker förslutning. Varje flaska innehåller 120 hårda kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North 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
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för zanubrutinib är CHMP:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data på exfoliativ dermatit från spontana rapporter, inklusive i ett fall med nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och re-challenge anser PRAC att ett orsakssamband mellan zanubrutinib och exfoliativ dermatit utgör en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller zanubrutinib bör ändras i enlighet med detta.

Med tanke på tillgängliga data på neutropen feber från kliniska prövningar anser PRAC att ett orsakssamband mellan zanubrutinib och neutropen feber utgör en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller zanubrutinib bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för zanubrutinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller zanubrutinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.