

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUKINSA 80 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 80 mg di zanubrutinib

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule rigide opache, di colore da bianco a biancastro di 22 mm di lunghezza, con impresso "ZANU 80" in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BRUKINSA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia.

BRUKINSA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti-CD20.

BRUKINSA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC).

BRUKINSA in combinazione con obinutuzumab è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (FL) refrattario o recidivato, che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con questo medicinale deve essere avviato e supervisionato da un medico con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

La dose giornaliera complessiva raccomandata di zanubrutinib è di 320 mg. La dose giornaliera può essere assunta una volta al giorno (4 capsule da 80 mg) oppure suddivisa in due dosi da 160 mg (2 capsule da 80 mg) due volte al giorno. Il trattamento con Brukinsa deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

BRUKINSA in combinazione con obinutuzumab

Zanubrutinib deve essere somministrato per via orale prima dell'infusione di obinutuzumab. La dose raccomandata di obinutuzumab è di 1 000 mg somministrata per via endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo 1 e nel giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni a partire dal ciclo 2 al ciclo 6. A discrezione del medico, può essere somministrata una dose di obinutuzumab da 100 mg il giorno 1 e da 900 mg il giorno 2 del ciclo 1 invece di 1 000 mg il giorno 1 del ciclo 1. Può essere prescritto il mantenimento di obinutuzumab (un'infusione ogni due mesi per un massimo di due anni). Fare riferimento all'RCP di obinutuzumab per ulteriori informazioni sul dosaggio, compresa la premedicazione prima di ogni infusione.

Modifiche della dose per reazioni avverse

Le modifiche della dose raccomandata di zanubrutinib per reazioni avverse di Grado 3 o superiore sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose raccomandata per reazioni avverse

Reazione avversa	Comparsa di reazione avversa	Modifica della dose (dose iniziale: 320 mg una volta al giorno o 160 mg due volte al giorno)
Tossicità non ematologiche di Grado ≥ 3 Neutropenia febbrile di Grado 3	Prima volta	Interrompere BRUKINSA Quando la tossicità si è risolta al Grado ≤ 1 o al valore basale: ricominciare con 320 mg una volta al giorno o 160 mg due volte al giorno
Trombocitopenia con emorragia significativa di Grado 3 Neutropenia di Grado 4 (durata > 10 giorni consecutivi)	Seconda volta	Interrompere BRUKINSA Quando la tossicità si è risolta al Grado ≤ 1 o al valore basale: ricominciare con 160 mg una volta al giorno o 80 mg due volte al giorno
Trombocitopenia di Grado 4 (durata > 10 giorni consecutivi)	Terza volta	Interrompere BRUKINSA Quando la tossicità si è risolta al Grado ≤ 1 o al valore basale: ricominciare con 80 mg una volta al giorno
	Quarta volta	Interrompere BRUKINSA

La linfocitosi asintomatica non deve essere considerata come una reazione avversa e questi pazienti devono continuare ad assumere BRUKINSA.

Per modificare la dose di obinutuzumab in caso di reazioni avverse fare riferimento all'RCP di obinutuzumab.

Modifiche della dose per terapia concomitante

Le modifiche della dose raccomandata di zanubrutinib per l'utilizzo con inibitori o induttori del CYP3A sono riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2):

Tabella 2. Modifiche della dose raccomandata quando somministrato in concomitanza con altri medicinali

CYP3A	medicinale somministrato in concomitanza	dose raccomandata di BRUKINSA
Inibizione	Inibitore forte del CYP3A (ad es., posaconazolo, voriconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg una volta al giorno

	Inibitore moderato del CYP3A (ad es., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarone, fluconazolo, verapamil, aprepitant, imatinib, succo di pompelmo, arance amare)	80 mg due volte al giorno
Induzione	Induttore forte del CYP3A (ad es., carbamazepina, fenitoina, rifampicina, ivermectina) Induttore moderato del CYP3A (ad es., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina)	Evitare l'uso concomitante; prendere in considerazione agenti alternativi con induzione minore del CYP3A

Dose dimenticata

Non è consentito assumere una dose doppia per compensare una dose dimenticata. Se una dose non viene assunta all'orario previsto, la dose successiva deve essere assunta secondo il normale regime posologico.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono necessari specifici aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (età ≥ 65 anni).

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata ($CrCl \geq 30$ mL/min, stimata con la formula di Cockcroft-Gault). Ci sono dati limitati sui pazienti con compromissione renale severa e nefropatia in stadio terminale (ESRD) (N=12). I pazienti con compromissione renale severa ($CrCl < 30$ mL/min) o in dialisi devono essere monitorati per reazioni avverse (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Le modifiche della dose non sono necessarie nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A del punteggio di Child-Pugh) o moderata (classe B del punteggio di Child-Pugh). I pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono stati trattati negli studi clinici con BRUKINSA. La dose raccomandata di BRUKINSA per i pazienti con compromissione epatica severa (classe C del punteggio di Child-Pugh) è di 80 mg due volte al giorno. La sicurezza di BRUKINSA non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica severa. Monitorare attentamente questi pazienti per verificare la presenza di eventi avversi di BRUKINSA (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BRUKINSA nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

BRUKINSA è per uso orale. Le capsule rigide possono essere assunte con o senza cibo. Ai pazienti deve essere spiegato di ingoiare le capsule intere con acqua e di non aprire, rompere o masticare le capsule.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragia

Eventi emorragici gravi e fatali si sono verificati in pazienti trattati con BRUKINSA. Nei pazienti sono stati segnalati eventi emorragici di Grado 3 o superiori, tra cui emorragia intracranica e gastrointestinale, ematuria ed emotorace (vedere paragrafo 4.8). Episodi di sanguinamento di qualsiasi grado, incluse porpora e petecchie, si sono manifestati in pazienti con neoplasie ematologiche maligne. Il meccanismo degli eventi di sanguinamento non è ben compreso.

BRUKINSA può aumentare il rischio di emorragia nei pazienti trattati con terapie antiplastriniche o anticoagulanti e i pazienti devono essere monitorati per segni di sanguinamento. Modifiche della dose possono essere necessarie per reazioni avverse di Grado 3 o superiore, secondo le raccomandazioni (vedere paragrafo 4.2). Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati in concomitanza con BRUKINSA. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di sanguinamento e l'emocromo completo deve essere mantenuto sotto controllo. Considerare i rischi e i benefici della terapia anticoagulante o antiplastrinica quando co-somministrata con BRUKINSA. Considerare il rapporto beneficio/rischio della sospensione di zanubrutinib per un periodo di tempo da 3 a 7 giorni prima e dopo l'intervento chirurgico, a seconda del tipo di intervento e del rischio di sanguinamento.

Infezioni

Infezioni fatali e non fatali (incluse infezioni batteriche, virali, micotiche o sepsi) e infezioni opportunistiche (per es., infezioni virale da herpes, Cryptococcus, Aspergillus e Pneumocystis jirovecii) si sono manifestate in pazienti trattati con BRUKINSA. Si sono manifestate infezioni di Grado 3 o superiore nei pazienti (vedere paragrafo 4.8). L'infezione più comune di Grado 3 o superiore è stata l'infezione polmonare. Si sono manifestate anche infezioni dovute alla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV). Prima di iniziare il trattamento con BRUKINSA, deve essere determinato lo stato dell'HBV dei pazienti. Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda di consultare un medico esperto in malattie epatiche per i pazienti risultati positivi all'HBV o con sierologia positiva per l'epatite B. I pazienti devono essere monitorati e gestiti secondo gli standard medici per prevenire la riattivazione dell'epatite B. Prendere in considerazione la profilassi secondo lo standard di cura nei pazienti che sono a maggior rischio di infezioni. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di infezione e trattati in modo appropriato.

Citopenie

Nei pazienti trattati con BRUKINSA (vedere paragrafo 4.8) sono state segnalate citopenie di Grado 3 o 4, tra cui neutropenia, trombocitopenia e anemia sulla base di misurazioni di laboratorio. Monitorare l'emocromo completo mensilmente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Seconde neoplasie primarie maligne

Seconde neoplasie primarie maligne, incluso il carcinoma non cutaneo, si sono manifestate in pazienti con neoplasie ematologiche maligne trattate con BRUKINSA. La seconda neoplasia primaria maligna più frequente è stata il tumore della pelle (carcinoma basocellulare e carcinoma della pelle a cellule squamose). Consigliare ai pazienti l'utilizzo di una protezione solare.

Fibrillazione e flutter atriali

La fibrillazione atriale e il flutter atriale sono stati riscontrati in pazienti con neoplasie ematologiche maligne trattati con BRUKINSA, in particolare in pazienti con fattori di rischio cardiaci, ipertensione, infezioni acute e negli anziani (≥ 65 anni di età). Monitorare i segni e i sintomi della fibrillazione atriale e del flutter atriale e gestirli in modo appropriato.

Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale è stata raramente segnalata con zanubrutinib in monoterapia, in particolare nei pazienti trattati per la leucemia linfocitica cronica (LLC). Valutare i rischi rilevanti (ad es., alto carico tumorale o il livello di acido urico nel sangue) e prendere adeguate precauzioni. Monitorare attentamente i pazienti e trattarli secondo necessità.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace durante l'assunzione di BRUKINSA (vedere paragrafo 4.6).

BRUKINSA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Zanubrutinib è principalmente metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A.

Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di zanubrutinib

L'uso concomitante di BRUKINSA e di medicinali che inibiscono in modo forte o moderato il CYP3A può aumentare l'esposizione di zanubrutinib.

Inibitori forti del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi multiple di itraconazolo (inibitore forte del CYP3A) in volontari sani ha aumentato la C_{max} di zanubrutinib di 2,6 volte e l'AUC di 3,8 volte. La somministrazione concomitante di dosi multiple degli inibitori forti del CYP3A voriconazolo e claritromicina in pazienti con neoplasie delle cellule B ha determinato un aumento delle esposizioni di zanubrutinib di 3,30 volte e 1,96 volte per l'AUC_{0-24h} normalizzato per la dose e di 3,29 volte e 2,01 volte per C_{max} normalizzato per la dose, rispettivamente.

Se deve essere utilizzato un inibitore forte del CYP3A (per es. posaconazolo, voriconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), ridurre la dose di BRUKINSA a 80 mg (una capsula) per la durata dell'uso dell'inibitore. Monitorare attentamente il paziente per eventuale tossicità e seguire le indicazioni sulla modifica della dose secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori moderati del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi multiple degli inibitori moderati del CYP3A fluconazolo e diltiazem in pazienti con neoplasie delle cellule B ha determinato un aumento delle esposizioni di zanubrutinib di 1,88 volte e 1,62 volte per l'AUC_{0-24h} normalizzato per la dose e di 1,81 volte e 1,62 volte per C_{max} normalizzato per la dose, rispettivamente.

Se deve essere usato un inibitore moderato del CYP3A (per es. eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarone, fluconazolo, verapamil, aprepitant, imatinib, succo di pompelmo, arance amare), ridurre la dose di BRUKINSA a 160 mg (due capsule) per la durata dell'uso dell'inibitore. Monitorare attentamente i pazienti per eventuale tossicità e seguire le indicazioni sulla modifica della dose secondo necessità (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori deboli del CYP3A

Simulazioni su condizioni di digiuno hanno suggerito che gli inibitori deboli del CYP3A (per es. ciclosporine e fluvoxamina) possono aumentare l'AUC di zanubrutinib di meno di 1,5 volte. Con gli

inibitori deboli non è necessario alcun aggiustamento della dose. Monitorare attentamente i pazienti per eventuale tossicità.

Pompelmi e arance amare devono essere assunti con cautela durante il trattamento con BRUKINSA, poiché contengono inibitori moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.2).

Agenti che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di zanubrutinib

L'uso concomitante di zanubrutinib e di induttori forti o moderati del CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di zanubrutinib.

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi multiple di rifampicina (induttore forte del CYP3A) ha ridotto la C_{max} di zanubrutinib del 92% e l'AUC del 93% in soggetti sani. L'uso concomitante con induttori forti del CYP3A (per es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, erba di San Giovanni) e induttori moderati del CYP3A (per es. bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) deve essere evitato (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione concomitante di dosi multiple di rifabutina (induttore moderato del CYP3A) ha ridotto la C_{max} di zanubrutinib del 48% e l'AUC del 44% in soggetti sani.

Gli induttori deboli del CYP3A possono essere usati con cautela durante il trattamento con BRUKINSA.

Agenti riduttori dell'acidità gastrica

Nella farmacocinetica di zanubrutinib non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa quando somministrato in concomitanza con agenti riduttori dell'acidità gastrica (inibitori della pompa protonica, antagonisti dei recettori dell'istamina anti-H2).

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da zanubrutinib

Zanubrutinib è un induttore debole del CYP3A e del CYP2C19. L'uso concomitante di zanubrutinib può ridurre le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali substrato.

Substrati del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi multiple di zanubrutinib ha ridotto la C_{max} di midazolam (substrato del CYP3A) del 30% e la relativa AUC del 47%. I medicinali con indice terapeutico ristretto metabolizzati dal CYP3A (per es. alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, fentanil, pimizide, chinidina, sirolimus e tacrolimus) devono essere usati con cautela, dal momento che zanubrutinib può ridurre le esposizioni plasmatiche di questi medicinali.

Substrati del CYP2C19

La somministrazione concomitante di dosi multiple di zanubrutinib ha ridotto la C_{max} di omeprazolo (substrato del CYP2C19) del 20% e la relativa AUC del 36%. I medicinali con indice terapeutico ristretto metabolizzati dal CYP2C19 (per es. S-mefenitoina) devono essere usati con cautela, dal momento che zanubrutinib può ridurre le esposizioni plasmatiche di questi medicinali.

Altri substrati del CYP

Non sono state osservate differenze clinicamente significative con la farmacocinetica di S-warfarin (substrato del CYP2C9) quando somministrato in concomitanza con zanubrutinib.

Somministrazione concomitante con substrati/inibitori del trasporto

La somministrazione concomitante di dosi multiple di zanubrutinib ha aumentato la C_{max} di digossina (substrato della P-gp) del 34% e la relativa AUC dell'11%. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di rosuvastatina (substrato della proteina BCRP) quando somministrato in concomitanza con zanubrutinib.

La somministrazione orale concomitante di substrati della P-gp con un indice terapeutico ristretto (per es. digossina) deve essere eseguita con cautela poiché zanubrutinib può ridurne le concentrazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione femminile

In base ai dati sugli animali, BRUKINSA può causare danno fetale quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Le donne devono evitare la gravidanza durante l'assunzione di BRUKINSA e per 1 mese dopo la conclusione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono usare misure contraccettive altamente efficaci durante il trattamento con BRUKINSA e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento. Non è attualmente noto se zanubrutinib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto le donne che fanno uso di contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo di barriera. Prima di iniziare la terapia, si raccomanda un test di gravidanza per le donne in età fertile.

Gravidanza

BRUKINSA non deve essere utilizzato durante la gravidanza. I dati relativi all'uso di BRUKINSA in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se zanubrutinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, e non sono stati condotti studi non clinici. Il rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso. Durante il trattamento con BRUKINSA l'allattamento deve essere sospeso.

Fertilità

Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile nei ratti, ma sono state rilevate anomalie morfologiche nello sperma e un aumento della perdita post-impianto a 300 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BRUKINSA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti trattati con BRUKINSA sono stati segnalati stanchezza, capogiri e astenia, che devono essere tenuti in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Zanubrutinib in monoterapia

Le reazioni avverse osservate con zanubrutinib in monoterapia che si sono manifestate più comunemente ($\geq 20\%$) sono state infezione delle vie respiratorie superiori[§] (36%), lividura[§] (32%), emorragia/ematoma[§] (30%), neutropenia[§] (30%), dolore muscolo-scheletrico[§] (27%), eruzione cutanea[§] (25%), infezione polmonare[§] (24%), diarrea (21%) e tosse[§] (21%) (Tabella 3).

Le reazioni avverse più comuni di Grado 3 o superiore (> 3%) osservate con zanubrutinib in monoterapia sono state neutropenia[§] (21%), infezione polmonare[§] (14%), ipertensione[§] (8%), trombocitopenia[§] (6%), anemia (6%) ed emorragia/ematoma[§] (4%).

Dei 1 550 pazienti trattati con zanubrutinib, il 4,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa delle reazioni avverse. La reazione avversa più frequente, che ha portato all'interruzione del trattamento, è stata l'infezione polmonare[§] (2,6%). Una reazione avversa che ha portato a una riduzione della dose si è verificata nel 5,0% dei pazienti.

Zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab sono state trombocitopenia[§] (37%), neutropenia[§] (31%) e stanchezza[§] (27%) (Tabella 4).

Le reazioni avverse più comuni di Grado 3 o superiore (> 3%) osservate con zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab sono state neutropenia[§] (25%), trombocitopenia[§] (16%), infezione polmonare[§] (15%) e anemia (5%).

Dei 143 pazienti trattati con zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab, il 4,9% ha interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse. La reazione avversa più frequente che ha portato all'interruzione del trattamento è stata l'infezione polmonare[§] (4,2%). Le reazioni avverse che hanno portato alla riduzione della dose si sono verificate nel 7,0% dei pazienti.

La diminuzione della conta piastrinica[†] (basata sui valori di laboratorio) è stata osservata nel 65% (tutti i gradi) e nel 12% (Grado 3 o 4) dei pazienti che hanno ricevuto zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab rispetto al 43% (tutti i gradi) e all'11% (Grado 3 o 4) dei pazienti trattati con obinutuzumab. Il 39% e il 7,8% dei pazienti che hanno ricevuto zanubrutinib in monoterapia hanno manifestato una riduzione della conta piastrinica di tutti i gradi e di Grado 3 o 4.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza si basa sui dati aggregati di 1 550 pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B, inclusi pazienti con leucemia linfocitica cronica (N = 938), macroglobulinemia di Waldenström (N = 249), linfoma a cellule mantellari (N = 140), linfoma della zona marginale (N = 93), linfoma follicolare (N = 59) e altri tipi di neoplasie maligne dei linfociti B (N = 71), trattati con BRUKINSA in studi clinici con una durata mediana dell'esposizione di 34,41 mesi.

Il profilo di sicurezza di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab si basa sui dati provenienti dallo studio ROSEWOOD, condotto su 143 pazienti affetti da FL trattati con BRUKINSA in combinazione con obinutuzumab con una durata mediana di esposizione di 12,35 mesi.

Le reazioni avverse nei pazienti trattati con BRUKINSA in monoterapia o in combinazione con obinutuzumab per le neoplasie maligne dei linfociti B sono elencate rispettivamente nella Tabella 3 e nella Tabella 4 in base alla classificazione per sistemi e organi e al raggruppamento per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, < 1/10); non comune ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); raro ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), molto raro (< 1/10\ 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse di zanubrutinib in monoterapia riportate in studi clinici su pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B (n = 1550)

Classificazione MedDRA	Termini MedDRA	Tutti i gradi*(%)	Grado 3 o superiore (%)
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori [§]	Molto comune (36)	2
	Infezione polmonare ^{§ #}	Molto comune (24)	14
	Infezione polmonare	Molto comune (15)	8
	Infezione delle vie respiratorie inferiori	Comune (5)	< 1
	Infezione del tratto urinario	Molto comune (14)	2
	Bronchite	Comune (4)	< 1
	Riattivazione dell'epatite B	Non comune (< 1)	< 1
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia [§]	Molto comune (30)	21
	Neutropenia febbrile	Comune (2)	2
	Trombocitopenia [§]	Molto comune (18)	6
	Anemia [§]	Molto comune (16)	6
Patologie del sistema nervoso	Capogiri [§]	Molto comune (12)	< 1
Patologie cardiache	Fibrillazione e flutter atriali	Comune (5)	2
Patologie vascolari	Lividura [§]	Molto comune (32)	< 1
	Contusione	Molto comune (20)	0
	Petecchie	Comune (7)	< 1
	Porpora	Comune (5)	< 1
	Ecchimosi	Comune (3)	< 1
	Emorragia/Ematoma ^{§ #}	Molto comune (30)	3
	Ematuria	Molto comune (11)	< 1
	Epistassi	Comune (8)	< 1
	Emorragia gastrointestinale	Non comune (< 1)	< 1
	Ipertensione [§]	Molto comune (17)	8
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (21)	2
	Stipsi	Molto comune (14)	< 1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea [§]	Molto comune (25)	< 1
	Prurito	Comune (8)	< 1
	Dermatite esfoliativa generalizzata	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico [§]	Molto comune (27)	2
	Artralgia	Molto comune (15)	< 1
	Dolore dorsale	Molto comune (12)	< 1
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza [§]	Molto comune (18)	1
	Stanchezza	Molto comune (14)	1
	Astenia	Comune (4)	< 1
	Edema periferico	Comune (9)	< 1

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune (21)	< 1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Sindrome da lisi tumorale ^{§#}	Non comune (< 1)	< 1
Indagini[†]	Conta dei neutrofilii diminuita ^{†±}	Molto comune (52)	22
	Piastrine diminuite ^{†±}	Molto comune (39)	8
	Emoglobina diminuita ^{†±}	Molto comune (26)	4

* I gradi sono stati valutati sulla base della versione 4.03 dei criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE).

[†] Sulla base delle misurazioni di laboratorio

[±] Le percentuali si basano sul numero di pazienti per i quali sono disponibili sia la valutazione al basale sia almeno una valutazione post-basale.

[§] Include termini multipli per le reazioni avverse

[#] Include eventi con esito fatale.

Tabella 2. Reazioni avverse di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab riportate nello studio ROSEWOOD (BGB-3111-212) in pazienti affetti da linfoma follicolare (n = 143)

Classificazione MedDRA	Termini MedDRA	Tutti i gradi*(%)	Grado 3 o superiore (%)
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori [§]	Molto comune (14)	< 1
	Infezione polmonare ^{§#}	Molto comune (20)	15
	Infezione polmonare	Molto comune (13)	11
	Infezione delle vie respiratorie inferiori	Comune (4)	< 1
	Infezione del tratto urinario	Comune (10)	2
	Bronchite	Comune (2)	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia [§]	Molto comune (37)	16
	Neutropenia [§]	Molto comune (31)	25
	Anemia [§]	Molto comune (12)	5
Patologie del sistema nervoso	Capogiri [§]	Comune (4)	0
Patologie cardiache	Fibrillazione e flutter atriali [§]	Comune (3)	1
Patologie vascolari	Emorragia/ematoma ^{§#}	Molto comune (16)	< 1
	Epistassi	Comune (5)	0
	Ematuria	Comune (< 1)	0
	Lividura [§]	Molto comune (15)	0
	Contusione	Molto comune (8)	0
	Petecchie	Comune (6)	0
	Porpora	Comune (2)	0
	Ecchimosi	Comune (1)	0
	Ipertensione [§]	Comune (4)	< 1
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune (19)	3
	Stipsi	Molto comune (13)	0
	Eruzione cutanea [§]	Molto comune (10)	0

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune (7)	0
	Dermatite esfoliativa generalizzata	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico §	Molto comune (18)	2
	Dolore dorsale	Molto comune (11)	< 1
	Artralgia	Comune (4)	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza§	Molto comune (27)	1
	Stanchezza	Molto comune (15)	0
	Astenia	Comune (12)	< 1
	Edema periferico	Comune (2)	0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse§	Molto comune (13)	0
Esami diagnostici^{†±}	Piastrine diminuite ^{†±}	Molto comune (65)	12
	Conta dei neutrofili diminuita ^{†±}	Molto comune (48)	18
	Emoglobina diminuita ^{†±}	Molto comune (31)	< 1

* Gli eventi avversi sono stati classificati in base ai criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute [*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versione NCI-CTCAE 5.0)].

† Sulla base di misurazioni di laboratorio.

§ Include termini di reazioni avverse multiple.

Include eventi con esito fatale.

± Le percentuali si basano sul numero di pazienti per i quali sono disponibili sia la valutazione al basale sia almeno una valutazione successiva al basale.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Dei 1 550 pazienti trattati con BRUKINSA in monoterapia, il 61,3% aveva un'età pari o superiore a 65 anni. L'incidenza di eventi avversi di Grado 3 o superiore era risultata leggermente superiore nei pazienti anziani trattati con zanubrutinib (il 69,6% dei pazienti di età ≥ 65 rispetto al 62,7% dei pazienti di età < 65 anni). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti a livello di sicurezza tra pazienti di età ≥ 65 anni e pazienti più giovani.

Dei 143 pazienti trattati con BRUKINSA in combinazione con obinutuzumab, il 42,0% aveva un'età pari o superiore a 65 anni. L'incidenza di eventi avversi di Grado 3 o superiore è stata leggermente maggiore tra i pazienti anziani trattati con zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab (il 70,0% dei pazienti di età ≥ 65 anni contro il 62,7% dei pazienti di età < 65 anni). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti in termini di sicurezza tra i pazienti di ≥ 65 anni e di età inferiore.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BRUKINSA nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per BRUKINSA. In caso di sovradosaggio, monitorare attentamente i pazienti e fornire un opportuno trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, codice ATC: L01EL03.

Meccanismo d'azione

Zanubrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). Zanubrutinib forma un legame covalente con un residuo cisteinico nel sito attivo della BTK, traducendosi nell'inibizione dell'attività della BTK. La BTK è una molecola di segnalazione del recettore dell'antigene dei linfociti B e delle vie del recettore delle citochine. Nei linfociti B, la segnalazione della BTK porta all'attivazione delle vie necessarie alla proliferazione dei linfociti B, alla migrazione, alla chemiotassi e all'adesione.

Effetti farmacodinamici

Occupazione di BTK nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) e biopsie dei linfonodi

L'occupazione mediana di BTK allo stato stazionario nelle cellule mononucleate del sangue periferico è stata mantenuta al 100% nell'arco di 24 ore a una dose giornaliera totale di 320 mg in pazienti con neoplasie maligne dei linfociti B. L'occupazione mediana di BTK allo stato stazionario nei linfonodi è stata dal 94% al 100% in base al dosaggio raccomandato.

Effetto sull'intervallo QT/QTc ed elettrofisiologia cardiaca

Alle dosi raccomandate (320 mg una volta al giorno o 160 mg due volte al giorno), non sono stati riscontrati effetti clinicamente rilevanti sull'intervallo QTc. A una singola dose pari a 1,5 volte la dose massima raccomandata (480 mg), zanubrutinib non ha prolungato l'intervallo QT in misura clinicamente rilevante (ovvero, ≥ 10 msec).

Efficacia clinica e sicurezza

Pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM)

La sicurezza e l'efficacia di BRUKINSA nella MW sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, volto a confrontare zanubrutinib e ibrutinib (Studio ASPEN, BGB-3111-302) in pazienti non precedentemente trattati con inibitori della BTK. I pazienti idonei avevano almeno 18 anni di età con una diagnosi clinica e istologica definita di MW recidivante/refrattaria o naïve al trattamento quando ritenuti non idonei ai regimi chemio-immunoterapici standard dal medico curante. I pazienti dovevano soddisfare almeno un criterio per il trattamento secondo i criteri del Comitato di consenso del settimo workshop internazionale sulla macroglobulinemia di Waldenström (IWWM) e presentare una malattia misurabile, definita da un livello sierico di IgM $> 0,5$ g/dl. I pazienti con mutazione MYD88 (MYD88^{MUT}) sono stati assegnati alla Coorte 1 (N = 201) e sono stati randomizzati 1:1 a ricevere zanubrutinib 160 mg due volte al giorno (Braccio A) o ibrutinib 420 mg una volta al giorno (Braccio B) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. I soggetti trovati con MYD88 wildtype (MYD88^{WT}) mediante sequenziamento genico (si stima che sia presente in circa il 10% dei soggetti arruolati), sono stati arruolati nella Coorte 2 (N = 28) e hanno ricevuto zanubrutinib 160 mg due volte al giorno in un terzo braccio dello studio non randomizzato (Braccio C).

Nella Coorte 1 (MYD88^{MUT}), l'età mediana era di 70 anni (intervallo da 38 a 90 anni): il 71% e il 60% dei pazienti trattati rispettivamente con ibrutinib e zanubrutinib aveva un'età > 65 anni, mentre il 33% dei pazienti nel braccio zanubrutinib e il 22% in quello ibrutinib aveva età > 75 anni.

Il 67% era di genere maschile e il 91% era di origine caucasica. Al momento dell'ingresso nello studio il 44% dei pazienti nel braccio ibrutinib e il 46% dei pazienti nel braccio zanubrutinib presentavano un punteggio elevato in base al Sistema di punteggio prognostico internazionale (IPSS). Centosessantaquattro pazienti presentavano una malattia recidivante o refrattaria; il numero mediano di terapie pregresse era pari a 1 (intervallo, da 1 a 8).

La misura di esito primario corrispondeva al tasso di risposta completa (CR) o risposta parziale molto buona (VGPR), valutata da un Comitato di revisione indipendente (IRC), con adattamento dei criteri di risposta aggiornati in occasione del Sesto IWWM. Gli endpoint secondari per la Coorte 1 includono tasso di risposta maggiore (MRR), durata della risposta, tasso di CR o VGPR determinato dallo sperimentatore e sopravvivenza libera da progressione (PFS)

I test per la superiorità dell'endpoint primario del tasso di VGPR o di CR richiedevano i test nella serie di analisi dei recidivanti/refrattari prima dei test nella serie di analisi intenzione al trattamento (ITT). Il follow-up mediano era di 19,4 mesi.

Nei pazienti recidivanti/refrattari il 19,8% e il 28,9% ha raggiunto VGPR o CR rispettivamente nei bracci ibrutinib e zanubrutinib. L'endpoint primario di efficacia non era significativo nella serie di analisi dei recidivanti/refrattari (p bilaterale = 0,1160). La Tabella 5 riassume le risposte secondo la valutazione dell'IRC per le serie di analisi dei recidivanti/refrattari e ITT. Le risposte sono state osservate con zanubrutinib in tutti i sottogruppi, inclusi i pazienti MYD88^{WT} (coorte 2) che avevano un tasso di VGPR o CR del 26,9% e un MRR del 50%.

Tabella 5. Analisi primaria della risposta alla malattia eseguita dal Comitato di revisione indipendente (studio ASPEN)

Categoria di risposta	Recidivanti/refrattari		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Tempo mediano di follow-up, mesi (intervallo)	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)
Tasso di VGPR o di CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
IC al 95% ^a	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Differenza di rischio (%) ^b	10,7		10,2	
IC al 95% ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
valore p ^c	0,1160			
MRR (PR o migliore), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
IC al 95% ^a	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Differenza di rischio (%) ^b	-3,5		-0,5	
IC al 95%	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Durata della risposta maggiore				
Tassi di assenza di eventi a 18 mesi % (IC 95%) ^d	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Le percentuali sono basate su N.

^a Intervallo di confidenza bilaterale al 95% secondo il metodo di Clopper-Pearson.

^b La differenza comune del rischio basata sul metodo di Mantel-Haenszel con l'intervallo di confidenza al 95% calcolato utilizzando un'approssimazione normale e un errore standard stratificato di Sato per i fattori di stratificazione di IRT (gli strati CXCR4 WT e UNK sono combinati) e il gruppo di età (≤ 65 e >65). Ibrutinib è il gruppo di riferimento.

^c In base al test CMH stratificato per i fattori di stratificazione di IRT (gli strati CXCR4 WT e UNK sono combinati) e il gruppo di età (≤ 65 e > 65)

^d I tassi di assenza di eventi sono stimati secondo il metodo Kaplan-Meier con IC al 95%, utilizzando la formula di Greenwood.

Sulla base di una soglia aggiornata dei dati, il tasso di assenza di eventi della sopravvivenza libera da progressione secondo la valutazione dello sperimentatore è stato del 77,6% vs 84,9% a 30 mesi (ibrutinib vs zanubrutinib), con un rapporto stimato di rischio complessivo di 0,734 (IC al 95%: 0,380; 1,415).

Pazienti con linfoma della zona marginale (MZL)

L'efficacia di zanubrutinib è stata valutata in una sperimentazione di Fase 2 in aperto, multicentrica, a braccio singolo condotta su 68 pazienti affetti da MZL che avevano ricevuto almeno una dose precedente di terapia con anti-CD20 (studio MAGNOLIA, BGB-3111-214). Ventisei pazienti (38,2%) presentavano MZL extranodale, 26 (38,2%) MZL nodale, 12 (17,6%) MZL splenico, mentre in 4 pazienti (6%) il sottotipo non era noto. Zanubrutinib è stato somministrato per via orale a una dose di 160 mg due volte al dì fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'età mediana dei pazienti era di 70 anni (intervallo: 37 - 95) e il 53% era di sesso maschile. Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale era di 61,5 mesi (intervallo: 2,0 - 353,6). Il numero mediano di trattamenti precedenti era pari a 2 (intervallo: 1 - 6). Il numero mediano di trattamenti precedenti era pari a 2 (intervallo: 1 - 6), con il 27,9% dei pazienti con 3 o più linee di terapia sistemica; il 98,5% (n = 67) dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento chemioterapico a base di rituximab e l'85,3% (n = 58) aveva ricevuto un precedente trattamento con agenti alchilanti; il 5,9% dei pazienti (n = 4) aveva subito un precedente trapianto di cellule staminali. Sessantatré (92,67%) pazienti avevano un performance status ECOG al basale pari a 0 o 1. Ventidue (32,4%) pazienti avevano una malattia refrattaria all'ingresso nello studio.

La risposta tumorale è risultata conforme alla Classificazione di Lugano 2014 e l'endpoint di efficacia primario è stato il tasso di risposta complessiva valutato da un Comitato di revisione indipendente (IRC) (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di efficacia nei pazienti con MZL secondo il Comitato di revisione indipendente (studio MAGNOLIA)

	Studio BGB-3111-214 (N = 66)^a
ORR (IC al 95%)	68% (55,6; 79,1)
CR	26%
PR	42%
DoR mediana in mesi (IC al 95%)	NE (25,0, NE)
Tasso DoR privo di eventi ^b a 24 mesi, % (IC al 95%)	72,9 (54,4, 84,9)
Follow-up mediano dello studio in mesi (min, max)	28,04 (1,64, 32, 89)

^a Due pazienti dello studio BGB-3111-214 non erano valutabili per l'efficacia a causa della conferma a livello centrale della trasformazione dell'MZL in linfoma diffuso a grandi cellule B.

^b I tassi privi di eventi sono stati stimati secondo il metodo Kaplan-Meier con IC al 95% stimato tramite la formula di Greenwood.

ORR: tasso di risposta complessiva; CR: risposta completa; PR: risposta parziale; DoR: durata della risposta; IC: intervallo di confidenza; NE: non valutabile

Nello studio BGB-3111-214, il tempo mediano per la risposta è stato di 2,79 mesi (intervallo: 1,7 - 11,1 mesi). Dopo un tempo mediano di follow-up dello studio di 28,04 mesi (intervallo: 1,64 - 32,89 mesi), la durata della risposta mediana (DoR) valutata dall'IRC non è stata raggiunta (IC al 95%: 25 mesi; NE), ed è stato stimato un totale di 72,9% (IC al 95%: 54,4; 84,9) di responder fosse senza eventi 24 mesi dopo la risposta iniziale.

I tassi di risposta complessiva osservati erano simili per i sottotipi di MZL (extranodale, nodale, e splenico).

Pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC)

L'efficacia di BRUKINSA in pazienti con LLC è stata valutata in due studi clinici randomizzati e controllati.

Studio SEQUOIA (BGB-3111-304): Studio internazionale, di fase 3, in aperto, randomizzato di zanubrutinib comparato con bendamustina più rituximab in pazienti con LLC non trattata in precedenza

Lo studio SEQUOIA (BGB-3111-304) è uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in aperto, con controllo attivo di zanubrutinib in monoterapia e di bendamustina in associazione a rituximab in 479 pazienti con LLC non trattati in precedenza senza delezione di 17p (del(17p)) (bracci A e B; Coorte 1). Il braccio C (Coorte 2) è uno studio multicentrico a braccio singolo di zanubrutinib in monoterapia condotto in 110 pazienti con LLC non trattati precedentemente con del(17p) confermata a livello centrale.

Le due coorti hanno arruolato pazienti di età pari o superiore a 65 anni e pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni che non erano idonei alla chemio-immunoterapia con fludarabina, ciclofosfamide e rituximab (FCR).

Tra il braccio A (zanubrutinib) e il braccio B (BR) della Coorte 1, caratteristiche demografiche e basale erano generalmente bilanciati. In entrambi i bracci, l'età mediana era 70,0 anni, con una percentuale leggermente superiore di pazienti ≥ 75 nel braccio A (26,1%) rispetto al braccio B (22,3%) e una percentuale leggermente inferiore di pazienti di 65-75 anni nel braccio A (55,2%) rispetto al braccio B (58,4%). Nella Coorte 1, il 92,7% dei pazienti aveva un performance status ECOG al basale pari a 0 o 1 (93,7% nel braccio A e 91,6% nel braccio B). Nella Coorte 2 (braccio C zanubrutinib), l'87,3% dei pazienti aveva un performance status ECOG al basale pari a 0 o 1.

Caratteristiche demografiche e basale erano generalmente simili anche tra il braccio A (zanubrutinib) nella Coorte 1 e il braccio C (zanubrutinib) nella Coorte 2.

Nella Coorte 1, la randomizzazione era stratificata per età (< 65 anni vs ≥ 65 anni), stadio di Binet (C vs A o B), stato di mutazione della regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline (IGHV) (mutata vs non mutata) e regione geografica (America del Nord vs Europa vs Asia/Pacifico). Un totale di 479 pazienti è stato randomizzato serie di analisi secondo l'intenzione a trattare (*intent-to-treat [ITT]*), 241 a monoterapia continuativa con zanubrutinib e 238 a 6 cicli di terapia con bendamustina e rituximab (BR).

Nella Coorte 1, i pazienti nel braccio A zanubrutinib ricevevano 160 mg, due volte al giorno, fino a progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità. Nel braccio B, i pazienti ricevevano bendamustina a una dose di 90 mg/m²/die nei primi 2 giorni di ciascun ciclo per 6 cicli e rituximab a una dose di 375 mg/m² per il Ciclo 1 e a una dose di 500 mg/m² per i Cicli da 2 a 6. Ciascun ciclo di trattamento durava circa 28 giorni. Nella Coorte 2 (braccio C), i pazienti ricevevano zanubrutinib 160 mg due volte al giorno, fino a progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

Per la Coorte 1, l'obiettivo primario (*primary endpoint*) era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), valutata da un comitato di revisione centrale indipendente (IRC). Gli obiettivi secondari (*secondary endpoint*) includevano il tasso di risposta complessiva (ORR) sulla base della valutazione dell'IRC.

Nella Coorte 1 la durata mediana dell'osservazione (*follow-up*) per la PFS era 25,0 mesi (intervallo da 0,0 a 41,4). Il tasso di PFS a 24 mesi era 85,5% (IC al 95%: 80,1; 89,6) per zanubrutinib e 69,5% (IC al 95%: 62,4; 75,5) per BR. Nella Coorte 2 la durata mediana dell'osservazione (*follow-up*) per la PFS era 27,9 mesi (intervallo da 1,0 a 38,8) e il tasso di PFS a 24 mesi era 88,9% (IC al 95%: 81,3; 93,6). L'ORR valutato dall'IRC nella Coorte 2 era 90,0% (IC al 95%: 82,8; 94,9). Secondo la valutazione dell'IRC, il tempo mediano alla risposta parziale o superiore era rispettivamente di 2,89 mesi (intervallo da 1,8 a 14,2) e di 2,86 mesi (intervallo da 1,9 a 13,9) nel braccio zanubrutinib della Coorte 1 e della Coorte 2.

I risultati di efficacia per la coorte 1 sono presentati nella Tabella 7. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS per entrambi i bracci della Coorte 1 sono mostrate nella Figura 1.

Tabella 7: Risultati di efficacia nello studio SEQUOIA

Obiettivo (<i>Endpoint</i>)	Coorte 1* Pazienti senza del(17p)	
	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustina + rituximab (N = 238)
Sopravvivenza libera da progressione [†]		
Numero di eventi, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progressione della malattia, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Decesso, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (IC al 95%), mesi ^a	NV (NV, NV)	33,7 (28,1, NV)
Rapporto di rischio (<i>Hazard Ratio</i>) (IC al 95%) ^b	0,42 (0,28, 0,63)	
valore p (<i>P value</i>) ^c	< 0,0001	
Tasso di risposta complessiva [†] % (IC al 95%)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Tasso di risposta complessiva: CR+CRi+nPR+PR, +PR-L, CR: risposta completa, CRi: risposta completa con recupero ematopoietico incompleto, nPR: risposta nodulare parziale, PR: risposta parziale, PR-L: risposta parziale con linfocitoma, IC: intervallo di confidenza, NV: non valutabile, il tempo mediano di osservazione (*follow-up*) per la PFS era 25,0 mesi (IC al 95%: 24,6; 25,2).

* Serie di analisi ITT

[†] Valutata dal comitato di revisione centrale indipendente.

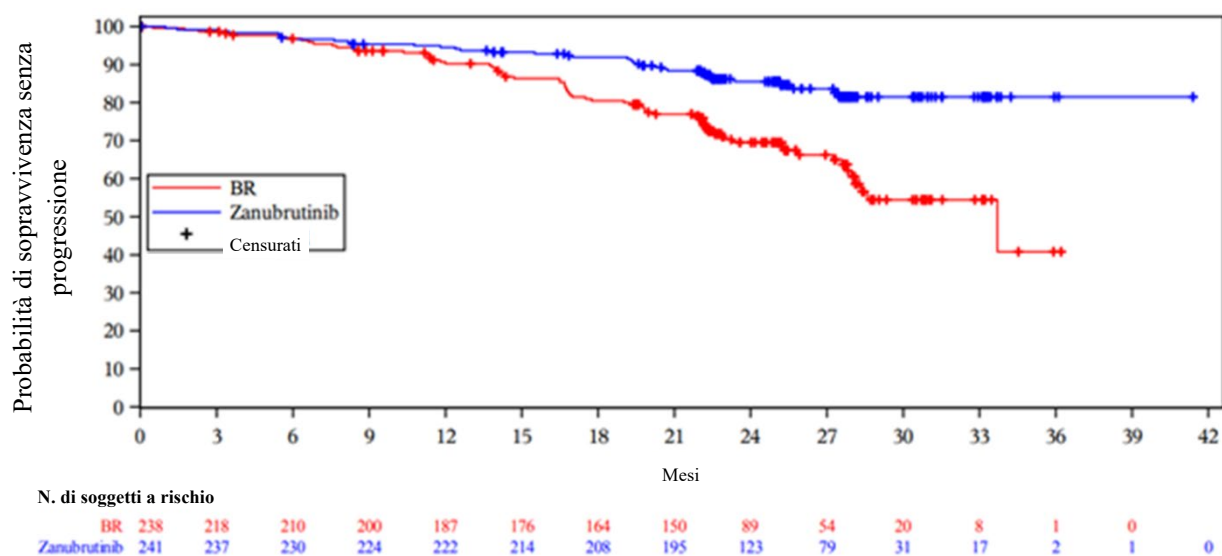
^a Sulla base della stima di Kaplan-Meier.

^b Sulla base di un modello di regressione di Cox stratificato con bendamustina + rituximab come gruppo di riferimento.

^c Sulla base di un test dei ranghi logaritmici stratificati.

In un'analisi *ad hoc* aggiornata con una osservazione (*follow-up*) mediana per la PFS di 33,5 mesi, è stato evidenziato che la PFS è rimasta coerente con i dati dell'analisi primaria, con un HR di 0,33 (IC al 95%: 0,22-0,48, descrittivo P < 0,0001) nel braccio zanubrutinib, rispetto al braccio BR. La PFS mediana non è stata raggiunta con il braccio zanubrutinib ed è stata di 39,2 mesi per il braccio BR. A 36 mesi dalla randomizzazione, si è stimato che l'83,6% dei pazienti trattati con zanubrutinib e il 55,1% con BR erano liberi da progressione e vivi. Con una osservazione (*follow-up*) mediana di 35,8 mesi, per entrambi i bracci, la OS mediana non è stata raggiunta; la stima del tasso di OS a 36 mesi era, rispettivamente, del 90,9% (IC al 95%: 86,3-94,0) nel braccio zanubrutinib e dell'89,5% (IC al 95%: 84,2-93,1) nel braccio BR.

Figura 1: curva di Kaplan-Meier della PFS valutata dall'IRC nella Coorte 1 dello studio SEQUOIA (popolazione ITT)



Studio ALPINE (BGB-3111-305): Studio randomizzato di fase 3 di zanubrutinib confrontato con ibrutinib, in pazienti con LLC recidivante/refrattaria (R/R)

Lo studio ALPINE (BGB-3111-305) è uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto, con controllo attivo. Ha arruolato 652 pazienti con LLC recidivante o refrattaria dopo almeno una precedente terapia sistemica. I pazienti sono stati randomizzati a zanubrutinib 160 mg per via orale, due volte al giorno, o ibrutinib 420 mg per via orale, una volta al giorno, proseguiti fino a progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

La randomizzazione è stata stratificata per età (< 65 anni vs ≥ 65 anni), regione geografica (Cina vs non Cina), stato refrattario (sì o no) e stato della mutazione di del(17p)/TP53 (presente o assente).

Al basale, le caratteristiche demografiche e della malattia erano generalmente equilibrate tra bracci di trattamento nella serie di analisi ITT e nei primi 415 pazienti randomizzati.

Nella serie di analisi ITT, l'età mediana era 67,0 anni nel braccio zanubrutinib e 68,0 anni nel braccio ibrutinib. In entrambi i bracci, la maggior parte dei pazienti aveva uno stato di validità ECOG di 0 o 1 (97,9% nel braccio zanubrutinib e 96,0% nel braccio ibrutinib). Simili caratteristiche demografiche e al basale erano osservabili nei primi 415 pazienti randomizzati. Il numero mediano di precedenti linee di terapia sistemica è 1,0 nel braccio zanubrutinib (intervallo da 1 a 6) e 1,0 nel braccio ibrutinib (intervallo da 1 a 8), sia nella serie di analisi ITT che nei primi 415 pazienti randomizzati.

I pazienti trattati in precedenza con un inibitore di BTK erano esclusi dallo studio 305 e i dati disponibili su zanubrutinib dopo precedente trattamento con un inibitore di BCL 2 sono limitati.

Di 652 pazienti totali, 327 sono stati assegnati a zanubrutinib in monoterapia e 325 a ibrutinib in monoterapia. La valutazione di efficacia si basa sull'analisi *ad interim* predefinita dei primi 415 pazienti randomizzati della popolazione ITT. Di questi, 207 sono stati randomizzati a zanubrutinib in monoterapia, 208 a ibrutinib in monoterapia. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 8.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) era il tasso di risposta complessiva (ORR, definito come risposta parziale o superiore).

All'analisi *ad interim* predefinita dell'ORR nei primi 415 pazienti randomizzati, zanubrutinib ha dimostrato non inferiorità (valore p unilaterale < 0,0001) e superiorità (valore p bilaterale = 0,0006) rispetto a ibrutinib nell'obiettivo primario (*primary endpoint*) specificato dal protocollo dell'ORR valutato dallo sperimentatore. Anche la risposta determinata dall'IRC ha dimostrato la non inferiorità di zanubrutinib rispetto a ibrutinib (valore p unilaterale < 0,0001). All'analisi finale dell'ORR, l'ORR

valutato dallo sperimentatore continua a essere superiore (79,5% rispetto a 71,1%) nel braccio zanubrutinib rispetto al braccio ibrutinib (p descrittivo = 0,0133); inoltre, l'ORR determinato dall'IRC era significativamente superiore nel braccio zanubrutinib rispetto al braccio ibrutinib, dimostrando superiorità (rispettivamente 80,4% rispetto a 72,9%; valore p bilaterale = 0,0264).

Tabella 8: Risultati di efficacia nello studio ALPINE (analisi *ad interim* predefinita dei primi 415 pazienti randomizzati) valutati dallo sperimentatore (obiettivo primario/endpoint primario definito dal protocollo) e valutazione IRC

Obiettivo (<i>Endpoint</i>)	Valutazione dello sperimentatore (endpoint primario definito dal protocollo)		Valutazione dell'IRC	
	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Tasso di risposta complessiva [§] n (%) (IC al 95%)	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)
Rapporto di risposta ^a (IC al 95%)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Non-inferiorità ^b	Valore p unilaterale < 0,0001		Valore p unilaterale < 0,0001	
Superiorità ^c	Valore p bilaterale 0,0006		Valore p bilaterale 0,0121	
Durata della risposta ^d : tasso privo di eventi a 12 mesi % (IC al 95%)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Tasso di risposta complessiva: CR+CRi+nPR+PR, CR: risposta completa, CRi: risposta completa con recupero ematopoietico incompleto, nPR: risposta nodulare parziale, PR: risposta parziale, CI: intervallo di confidenza
Secondo la valutazione dello sperimentatore, nell'analisi *ad interim*, nel braccio zanubrutinib, la durata mediana della risposta non è stata raggiunta; il tempo mediano di osservazione (*follow-up*) dello studio era 15,31 mesi (intervallo da 0,1 a 23,1) nel braccio zanubrutinib e 15,43 mesi (intervallo da 0,1 a 26,0) nel braccio ibrutinib.

[§] Nell'analisi *ad interim*, il test di ipotesi di non inferiorità di ORR è basato sui primi 415 pazienti randomizzati solo con un livello di significatività unilaterale di 0.005

^a Rapporto di risposta: rapporto stimato del tasso di risposta complessiva nel braccio zanubrutinib diviso per quello nel braccio ibrutinib.

^b Test stratificato rispetto a un rapporto di risposta nullo di 0,8558.

^c Test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato.

^d Stima secondo Kaplan-Meier.

Nell'analisi *ad interim* dell'ORR, nei primi 415 pazienti randomizzati, il tempo mediano di risposta valutato dallo sperimentatore era 5,59 mesi (intervallo: da 2,7 a 14,1) nel braccio zanubrutinib e 5,65 mesi (intervallo: da 2,8 a 16,7) nel braccio ibrutinib. I risultati valutati dall'IRC erano coerenti (5,55 mesi vs 5,63 mesi, rispettivamente, nel braccio zanubrutinib e in quello ibrutinib). In tutti i 652 pazienti randomizzati, all'analisi finale dell'ORR, il tempo mediano di risposta restava invariato (5,59 mesi vs 5,65 mesi, secondo la valutazione dello sperimentatore e 5,52 vs 5,62 mesi secondo la valutazione dell'IRC, rispettivamente nel braccio zanubrutinib e in quello ibrutinib).

Tra i primi 415 pazienti randomizzati, nei pazienti con mutazione del(17p), l'ORR valutato dallo sperimentatore era 83,3% (IC al 95%: 62,5; 95,3; 20 pazienti su 24) nel braccio zanubrutinib e 53,8% (IC al 95%: 33,4; 73,4; 14 pazienti su 26) nel braccio ibrutinib. Sulla base della valutazione dell'IRC, l'ORR era 79,2% (IC al 95%: 57,8; 92,9; 19 pazienti su 24) nel braccio zanubrutinib e 61,5% (IC al 95%: 40,6; 79,8; 16 pazienti su 26) nel braccio ibrutinib. In tutti i 652 pazienti randomizzati, all'analisi finale dell'ORR, l'ORR valutato dallo sperimentatore era 86,7% (IC al 95%: 73,2; 94,9; 39 pazienti su 45 con mutazione del(17p)) nel braccio zanubrutinib e 56,0% (IC al 95%: 41,3; 70,0; 28 pazienti su 50 con mutazione del(17p)) nel braccio ibrutinib. Sulla base della valutazione dell'IRC, l'ORR era 86,7% (IC al 95%: 73,2; 94,9; 39 pazienti su 45 con mutazione del(17p)) nel braccio

zanubrutinib e 64,0% (IC al 95%; 49,2; 77,1; 32 pazienti su 50 con mutazione del(17p)) nel braccio ibrutinib.

Al momento prestabilito dell'analisi finale della PFS (data limite 8 agosto 2022) è stato arruolato un totale di 652 pazienti. Il tempo mediano di follow-up per la PFS era 28,1 mesi in base alla valutazione dello sperimentatore e 30,7 mesi in base alla valutazione dell'IRC. Zanubrutinib ha mostrato superiorità nella PFS rispetto a ibrutinib in base alla valutazione sia dello sperimentatore che dell'IRC. I risultati di efficacia per la PFS sono presentati nella Tabella 9, e nella Figura 2 viene fornito un diagramma di Kaplan Meier sulla PFS in base alla valutazione dell'IRC.

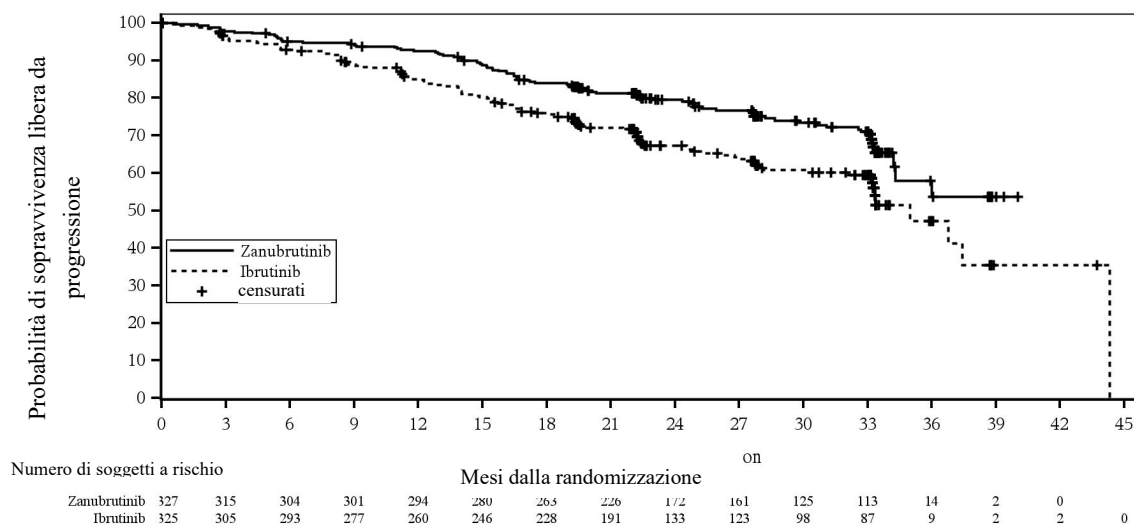
Tabella 9: Risultati di efficacia nello studio ALPINE (analisi finale della PFS pre-specificata di tutti i 652 pazienti randomizzati) dalla valutazione dello Sperimentatore e dell'IRC (data limite 8 agosto 2022)

Endpoint	Valutazione dello sperimentatore		Valutazione indipendente	
	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Sopravvivenza libera da progressione				
Eventi, n. (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Hazard Ratio ^a (IC al 95%)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
Valore p bilaterale ^b	0,0024		0,0024	

^a Sulla base di un modello di regressione di Cox stratificato con ibrutinib come gruppo di riferimento.

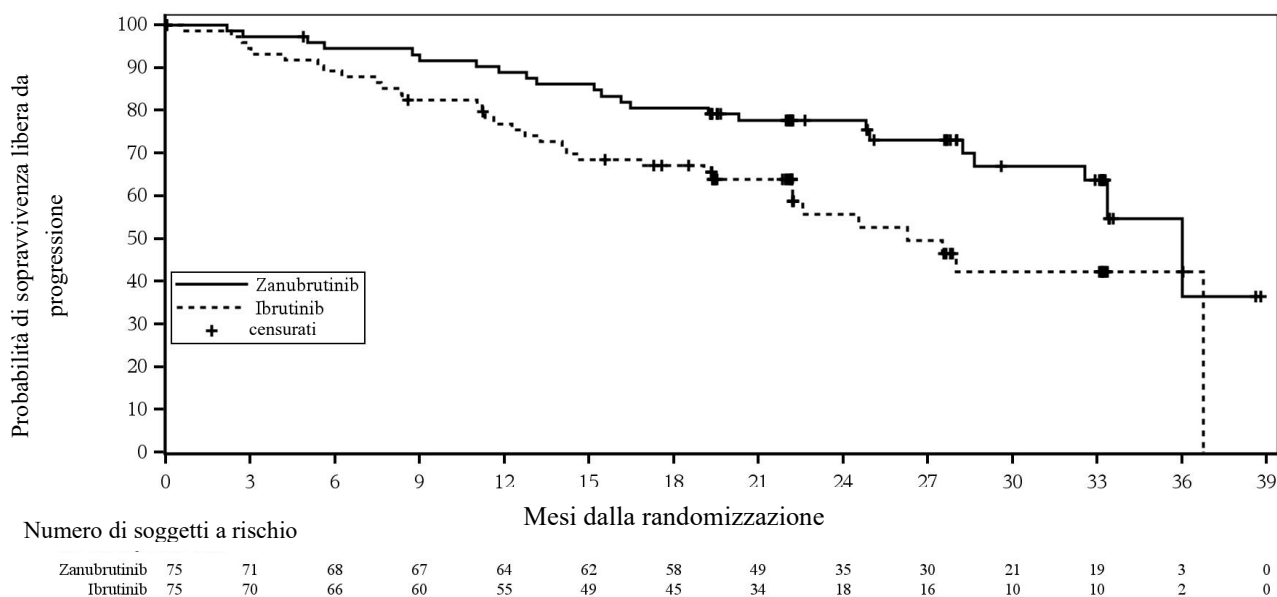
^b Sulla base di un test dei ranghi logaritmici stratificati.

Figura 2: Diagramma di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione della Revisione Centrale Indipendente (ITT) (data limite 8 agosto 2022)



Nei pazienti con mutazione del(17p)/TP53, l'hazard ratio (rapporto di rischio) per la sopravvivenza libera da progressione secondo la valutazione dello sperimentatore era 0,53 (IC al 95% 0,31, 0,88). Sulla base della revisione indipendente, l'hazard ratio era 0,52 (IC al 95% 0,30, 0,88) (Figura 3).

Figura 3: Diagramma di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione della Revisione Centrale Indipendente per i pazienti con Del 17P o TP53 (ITT) (data limite 8 agosto 2022)



Con un follow-up mediano stimato di 32,8 mesi, la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta in nessun braccio con il 17% dei pazienti che ha manifestato un evento.

Pazienti affetti da linfoma follicolare (FL)

L'efficacia di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab rispetto a obinutuzumab è stata valutata nello studio ROSEWOOD (BGB-3111-212), uno studio multicentrico di fase 2 randomizzato, in aperto. Complessivamente, sono stati arruolati 217 pazienti affetti da linfoma follicolare (FL) di Grado da 1 a 3a recidivato (definito come progressione della malattia dopo il completamento della terapia più recente) o refrattario (definito come mancato raggiungimento di CR o PR alla terapia più recente), che avevano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, tra cui un anticorpo anti-CD20 e un'adeguata terapia di combinazione a base di alchilanti. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere zanubrutinib 160 mg per via orale due volte al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile, in combinazione con obinutuzumab 1 000 mg per via endovenosa (braccio A) od obinutuzumab in monoterapia (braccio B). Obinutuzumab è stato somministrato il giorno 1, 8 e 15 del ciclo 1, quindi il giorno 1 dei cicli da 2 a 6. Ogni ciclo aveva una durata di 28 giorni. I pazienti hanno ricevuto un'infusione ogni due cicli di obinutuzumab come terapia di mantenimento opzionale, per un massimo di 20 dosi.

I pazienti randomizzati nel braccio obinutuzumab sono stati autorizzati a un crossover e a ricevere zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab in caso di malattia progressiva o assenza di risposta (definita da malattia stabile come migliore risposta) dopo 12 cicli.

La randomizzazione è stata stratificata in base al numero di precedenti linee di trattamento (da 2 a 3 rispetto a > 3), allo stato refrattario a rituximab (sì contro no) e alla regione geografica (Cina rispetto ad altri Paesi).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano generalmente bilanciate tra il braccio con zanubrutinib in combinazione e il braccio con obinutuzumab in monoterapia nei 217 pazienti randomizzati. L'età mediana era di 64 anni (fascia d'età: 31-88), il 49,8% era di sesso maschile e il 64,1% era di razza bianca. La maggior parte dei pazienti (97,2%) aveva un performance status ECOG al basale pari a 0 o 1.

Allo screening, la maggior parte dei pazienti era allo stadio Ann Arbor III o IV (179 pazienti [82,5%]). Ottantotto pazienti (40,6%) avevano una malattia voluminosa (definita come > 1 lesione target al basale con un diametro di > 5 cm). Centoventitré pazienti (56,7%) hanno soddisfatto i criteri GELF.

Il numero mediano di precedenti linee di trattamento antitumorale era 3 (intervallo: da 2 a 11 linee). Tutti i 217 pazienti avevano ricevuto ≥ 2 precedenti linee di trattamento, che includevano rituximab (in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia), e 59 pazienti dei 217 (27,2%) hanno ricevuto > 3 precedenti linee di trattamento. Dei 217 pazienti, 114 (52,5%) erano refrattari al rituximab (definiti da mancata risposta o progressione durante un precedente regime contenente rituximab [in monoterapia o in combinazione con la chemioterapia], o progressione entro 6 mesi dall'ultima dose di rituximab, nel trattamento di induzione o di mantenimento). Dodici (5,5%) pazienti hanno ricevuto in precedenza obinutuzumab.

Dei 217 pazienti totali, 145 sono stati randomizzati al braccio di combinazione con zanubrutinib e 72 al braccio di monoterapia con obinutuzumab. Il tempo mediano di follow-up è stato di 20,21 mesi nel braccio di zanubrutinib in combinazione con obinutuzumab, e di 20,40 mesi nel braccio di obinutuzumab in monoterapia. La durata mediana dell'esposizione a zanubrutinib è stata di 12,16 mesi.

Dei 72 pazienti randomizzati nel braccio di obinutuzumab in monoterapia, 35 sono passati alla terapia di combinazione.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta globale (definito come risposta parziale o risposta completa), stabilito da una revisione centrale indipendente utilizzando la classificazione di Lugano per NHL. I principali endpoint secondari includevano la durata della risposta (DoR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 10 e nella Figura 4.

Tabella 10: Risultati di efficacia in base alla revisione centrale indipendente (ITT) (studio ROSEWOOD)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145) n (%)	Obinutuzumab (N = 72) n (%)
Tasso di risposta globale, n (%) (IC al 95%^a)	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
Valore P ^b	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
Durata della risposta (mesi)		
Mediana (IC al 95%) ^c	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
Tasso DoR a 12 mesi (IC al 95%) ^d	72,8 (62,1, 80,9)	55,1 (34,4, 71,6)
Tasso DoR a 18 mesi (IC al 95%) ^d	69,3 (57,8, 78,2)	41,9 (22,6, 60,1)
Sopravvivenza libera da progressione (mesi)		
Mediana (IC al 95%) ^c	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Tasso di risposta globale: CR + PR, CR: risposta completa, PR: risposta parziale

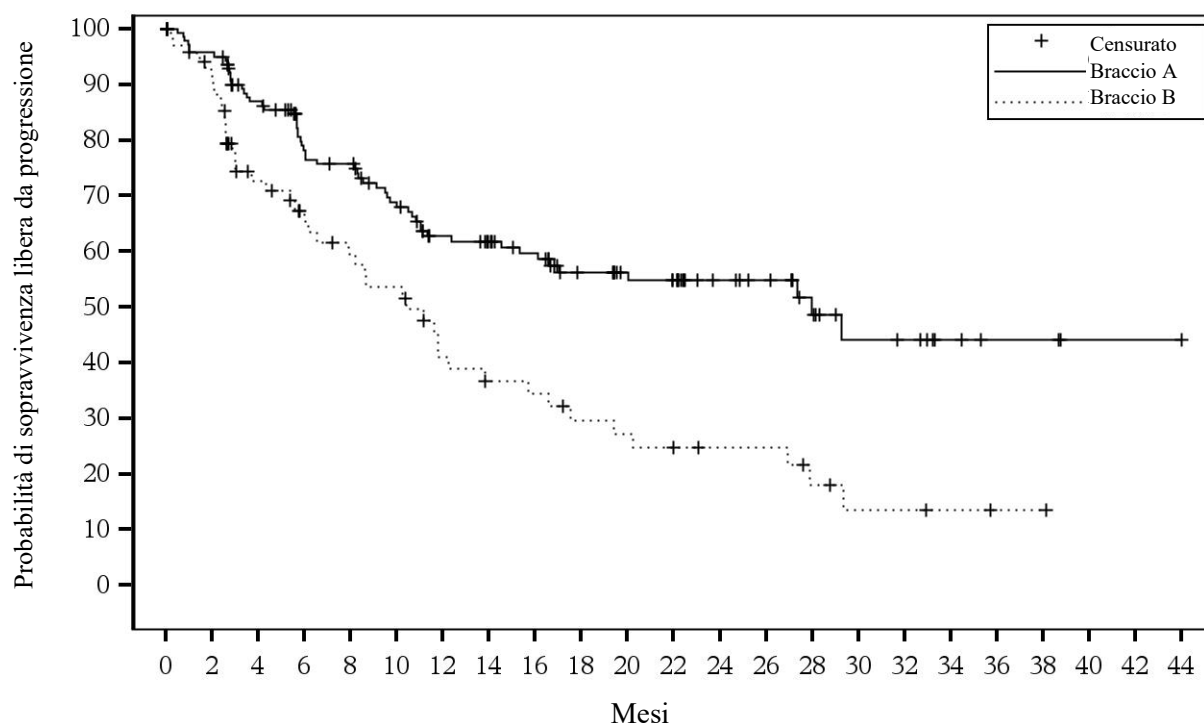
^a Stimato con il metodo Clopper-Pearson.

^b Metodo Cochran-Mantel-Haenszel stratificato in base allo stato refrattario al rituximab, al numero di linee di trattamento precedenti e alla regione geografica per IRT.

^c Mediane stimate con il metodo Kaplan-Meier; IC al 95% stimati con il metodo Brookmeyer e Crowley.

^d Tassi di DoR stimati con il metodo di Kaplan-Meier; IC al 95% stimati con la formula di Greenwood. La DoR non è stata controllata con errore di tipo I e gli IC sono di natura nominale.

Figura 4: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione in base alla revisione centrale indipendente (ITT)



Numero di pazienti a rischio:

Braccio A	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
Braccio B	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	1	0	

Braccio A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Braccio B: Obinutuzumab

Sopravvivenza complessiva

Ventinue pazienti (20,0%) nel braccio di trattamento in combinazione e 22 pazienti (30,6%) nel braccio con obinutuzumab in monoterapia sono deceduti. A 18 mesi, i tassi di sopravvivenza globale erano dell'84,6% (IC al 95%: 77,1, 89,8) nel braccio di trattamento in combinazione e del 73,5% (IC al 95%: 60,7, 82,7) nel braccio di obinutuzumab in monoterapia. L'analisi dell'OS può essere confusa da 35 pazienti (48,6%) che sono passati dal braccio di obinutuzumab in monoterapia al braccio di trattamento in combinazione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con BRUKINSA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del linfoma linfoplasmocitico e per il trattamento delle neoplasie delle cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo (AUC) di zanubrutinib aumentano proporzionalmente in un intervallo della dose da 40 mg a 320 mg (da 0,13 a 1 volta la dose giornaliera totale raccomandata). In seguito a somministrazione ripetuta per una settimana è stato osservato un accumulo sistemico limitato di zanubrutinib.

La media geometrica (%CV) dell'AUC giornaliera allo stato stazionario per zanubrutinib è pari a 2 099 (42%) ng·h/mL dopo 160 mg due volte al giorno e pari a 1 917 (59%) ng·h/mL dopo 320 mg una volta al giorno. La media geometrica (%CV) della C_{max} allo stato stazionario per zanubrutinib è pari a 299 (56%) ng/mL dopo 160 mg due volte al giorno e pari a 533 (55%) ng/mL dopo 320 mg una volta al giorno.

Assorbimento

La mediana di t_{max} di zanubrutinib è pari a 2 ore. Nessuna differenza clinicamente significativa nell'AUC o nella C_{max} è stata osservata per zanubrutinib dopo la somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 1 000 calorie con un contenuto calorico totale proveniente dai grassi pari al 50%) nei soggetti sani.

Distribuzione

La media geometrica (%CV) del volume di distribuzione allo stato stazionario apparente per zanubrutinib durante la fase terminale (V_z/F) è stata pari a 522 l (71%). Il legame di zanubrutinib alle proteine plasmatiche è di circa il 94% e il rapporto sangue-plasma è stato pari a 0,7-0,8.

Metabolismo

Zanubrutinib viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450 CYP3A.

Eliminazione

L'emivita media ($t_{1/2}$) di zanubrutinib è di circa 2-4 ore dopo una singola dose orale di zanubrutinib da 160 mg o da 320 mg. La media geometrica (%CV) della clearance orale apparente (CL/F) per zanubrutinib durante la fase terminale è stata pari a 128 (61%) L/h. Dopo una singola dose radiomarcata di zanubrutinib da 320 mg a soggetti sani, circa l'87% della dose è stata recuperata nelle feci (38% invariato) e l'8% nelle urine (meno dell'1% non modificato).

Popolazioni speciali

Anziani

L'età (19-90 anni; età media $65 \pm 12,5$) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di zanubrutinib sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione (N = 1 291).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici con zanubrutinib in pazienti di età inferiore a 18 anni.

Sesso

Il genere (872 maschi e 419 femmine) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di zanubrutinib sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione.

Razza

La razza (964 bianchi, 237 asiatici, 30 neri e 25 classificati come "altro") non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di zanubrutinib sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione.

Peso corporeo

Il peso corporeo (da 36 a 149 kg, peso medio $76,5 \pm 16,9$ kg) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di zanubrutinib sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione (N = 1 291).

Compromissione renale

Zanubrutinib va incontro ad una minima eliminazione renale. In base alle analisi della farmacocinetica di popolazione, la compromissione renale lieve e moderata (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min, stimata mediante l'equazione di Cockcroft-Gault) non ha avuto alcuna influenza sull'esposizione di zanubrutinib. L'analisi era basata su 362 pazienti con funzionalità renale normale, 523 con compromissione renale lieve, 303 con compromissione renale moderata, 11 con compromissione renale severa e 1 con ESRD. Gli effetti della compromissione renale severa (CrCl <30 mL/min) e della dialisi sulla farmacocinetica di zanubrutinib non sono noti.

Compromissione epatica

L'AUC totale di zanubrutinib è risultata aumentata dell'11% nei soggetti con compromissione epatica lieve (classe A del punteggio Child-Pugh), del 21% nei soggetti con compromissione epatica moderata (classe B del punteggio Child-Pugh) e del 60% nei soggetti con compromissione epatica severa (classe C del punteggio Child-Pugh) rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. L'AUC non legata di zanubrutinib è risultata aumentata del 23% nei soggetti con compromissione epatica lieve (classe A del punteggio Child-Pugh), del 43% nei soggetti con compromissione epatica moderata (classe B del punteggio Child-Pugh) e del 194% nei soggetti con compromissione epatica severa (classe C del punteggio Child-Pugh) rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. Si è osservata una correlazione significativa tra punteggio di Child-Pugh, albumina sierica al basale, bilirubina sierica al basale e tempo della protrombina al basale con l'AUC non legata di zanubrutinib.

Studi *in vitro*

Enzimi del CYP

Zanubrutinib è un induttore lieve del CYP2B6 e del CYP2C8. Zanubrutinib non è un induttore del CYP1A2.

Somministrazione concomitante con substrati/inibitori del trasporto

Zanubrutinib è probabilmente un substrato della P-gp. Zanubrutinib non è un substrato o un inibitore di OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3.

Interazioni farmacodinamiche

Uno studio *in vitro* ha mostrato che il potenziale d'interazione farmacodinamica tra zanubrutinib e rituximab è basso e zanubrutinib ha poche probabilità di interferire con l'effetto di citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC) indotto dagli anticorpi anti-CD20.

Studi *in vitro*, *in vivo* e sugli animali hanno mostrato che zanubrutinib aveva un effetto minimo o nullo sull'attivazione piastrinica, l'espressione delle glicoproteine e la formazione di trombi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale.

Il profilo di tossicità generale di zanubrutinib è stato caratterizzato in studi a dose ripetuta nei ratti Sprague-Dawley esposti oralmente fino a 6 mesi e nei cani beagle esposti oralmente fino a 9 mesi. Nel ratto la mortalità associata a zanubrutinib si è registrata alla dose di 1 000 mg/kg/die (81 volte l'AUC clinica) con alterazioni istopatologiche nel tratto gastrointestinale. Altre alterazioni sono state registrate principalmente nel pancreas (atrofia, fibroplasia, emorragia e/o infiltrazione di cellule infiammatorie) alle dosi ≥ 30 mg/kg/die (3 volte l'AUC clinica), nella pelle attorno a naso/bocca/occhi (infiltrazione di cellule infiammatorie, erosione/ulcera) dalla dose di 300 mg/kg/die (16 volte l'AUC clinica) e nel polmone (presenza di macrofagi nell'alveolo) alla dose di 300 mg/kg/die. Tutte queste alterazioni si sono risolte completamente o parzialmente dopo un periodo di 6 settimane senza trattamento, tranne le alterazioni pancreatiche che non sono state considerate clinicamente rilevanti. Nel cane alterazioni associate a zanubrutinib sono state registrate principalmente nel tratto gastrointestinale (feci molli/acquose/con presenza di muco), nella pelle (eruzione, arrossamento e ispessimento/desquamazione) e nei linfonodi mesenterici, mandibolari e associati all'intestino e nella milza (deplezione linfocitaria o eritrofagocitosi) alle dosi da 10 mg/kg/die (3 volte l'AUC clinica)

a 100 mg/kg/die (18 volte l'AUC clinica). Tutte queste alterazioni si sono risolte completamente o parzialmente dopo un periodo di 6 settimane senza trattamento.

Cancerogenicità/genotossicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità su zanubrutinib
Zanubrutinib non è risultato mutageno nel saggio di mutagenicità batterica (AMES), non è risultato clastogeno nel saggio di aberrazione cromosomica in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese), né è risultato clastogeno nel saggio *in vivo* del micronucleo del midollo osseo nei ratti.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Uno studio combinato sulla fertilità maschile e femminile e sullo sviluppo embrionale precoce è stato condotto nei ratti esposti a dosi orali di zanubrutinib di 30, 100 e 300 mg/kg/die. Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile o femminile, ma alla dose più alta testata sono state rilevate anomalie morfologiche nello sperma e un aumento della perdita post-impianto. La dose di 100 mg/kg/die è circa 13 volte l'AUC clinica.

Studi di tossicità sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sia nei ratti che nei conigli. Zanubrutinib è stato somministrato per via orale a femmine di ratto gravide durante il periodo dell'organogenesi, a dosi da 30, 75 e 150 mg/kg/die. Malformazioni cardiache (cuori a 2 o 3 camere, con incidenza pari allo 0,3%-1,5%) sono state rilevate a tutti i livelli di dose in assenza di tossicità materna. La dose di 30 mg/kg/die è circa 5 volte l'AUC clinica.

La somministrazione orale di zanubrutinib a femmine di coniglio gravide durante il periodo dell'organogenesi a dosi di 30, 70 e 150 mg/kg/die ha determinato perdite post-impianto alla dose più elevata. La dose di 70 mg/kg è circa 25 volte l'AUC clinica ed è stata associata a tossicità materna.

In uno studio sulla tossicità dello sviluppo pre- e post-natale, zanubrutinib è stato somministrato per via orale a ratti in dosi di 30, 75 e 150 mg/kg/die dall'impianto fino allo svezzamento. La prole dei gruppi riceventi la dose media e alta hanno presentato una riduzione del peso corporeo prima dello svezzamento, mentre tutti i gruppi di dosaggio presentavano esiti oculari avversi (ad es., cataratta, occhio sporgente). La dose di 30 mg/kg/die è circa 5 volte l'AUC clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Sodio laurilsolfato (E487)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro di stampa

Gomma lacca (E904)
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polipropilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 120 capsule rigide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1576/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, Paesi Bassi

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di zanubrutinib in pazienti con MZL R/R, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà la relazione finale dello studio di efficacia post-autorizzativo (PAES), studio BGB-3111-308: studio globale multicentrico, randomizzato, in aperto di fase 3 su zanubrutinib più rituximab versus lenalidomide più rituximab in pazienti affetti da linfoma della zona marginale recidivante/refrattario (NCT05100862).	Entro il IV trimestre del 2028
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i dati aggiornati relativi all'efficacia (ORR, DoR, PFS) e alla sicurezza dello studio ROSEWOOD (BGB-3111-212) come impegno successivo all'autorizzazione.	Entro il IV trimestre del 2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUKINSA 80 mg capsule rigide
zanubrutinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 80 mg di zanubrutinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1576/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BRUKINSA

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUKINSA 80 mg capsule rigide
zanubrutinib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 80 mg di zanubrutinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide
120 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1576/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

BRUKINSA 80 mg capsule rigide zanubrutinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è BRUKINSA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere BRUKINSA
3. Come prendere BRUKINSA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BRUKINSA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è BRUKINSA e a cosa serve

BRUKINSA è un farmaco antitumorale che contiene il principio attivo zanubrutinib. Appartiene ad una classe di farmaci denominati inibitori della protein-chinasi. Questo farmaco agisce bloccando la tirosin-chinasi di Bruton, una proteina presente nell'organismo che facilita la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Bloccando questa proteina, BRUKINSA riduce il numero delle cellule tumorali e rallenta la crescita del tumore.

BRUKINSA viene utilizzato per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström (nota anche come linfoma linfoplasmocitico), un tumore che interessa un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti B, che producono una quantità eccessiva di una proteina denominata IgM.

Questo farmaco è utilizzato quando la malattia è ritornata o il trattamento precedente non ha funzionato, o in pazienti che non possono ricevere trattamenti a base di chemioterapia insieme a immunoterapia.

BRUKINSA viene utilizzato anche per il trattamento del linfoma della zona marginale. Si tratta di un tipo di tumore che interessa anche i linfociti B o cellule B. Nel linfoma della zona marginale le cellule B anomale si moltiplicano troppo rapidamente e sopravvivono per troppo tempo. Questo può causare un ingrossamento degli organi che intervengono nelle difese naturali dell'organismo, come i linfonodi e la milza. Le cellule B anomale, inoltre, possono interessare vari organi come stomaco, ghiandole salivari, tiroide, occhi, polmoni, midollo osseo e sangue. I pazienti possono avere febbre, perdita di peso, stanchezza e sudorazione notturna, ma anche sintomi che dipendono dalla localizzazione del linfoma. Questo medicinale viene utilizzato in caso di recidiva o inefficacia del trattamento.

BRUKINSA è anche utilizzato per trattare la leucemia linfocitica cronica (LLC), un altro tipo di cancro che colpisce le cellule B coinvolgendo i linfonodi. Questo medicinale viene utilizzato in pazienti che non sono stati trattati precedentemente per la LLC o quando la malattia è ritornata o se non ha risposto al precedente trattamento.

BRUKINSA è utilizzato inoltre per il trattamento del linfoma follicolare (FL), un tumore a crescita lenta che colpisce i linfociti B. Quando i pazienti sono affetti da FL, il numero di linfociti B è eccessivo nei linfonodi, nella milza e nel midollo osseo. BRUKINSA viene somministrato insieme a un altro farmaco chiamato “obinutuzumab” quando la malattia si è ripresentata, o quando i farmaci utilizzati in precedenza non sono risultati efficaci.

2. Cosa deve sapere prima di prendere BRUKINSA

Non prenda BRUKINSA

- se è allergico a zanubrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere BRUKINSA:

- se in passato ha avuto lividi o sanguinamento insoliti o se sta assumendo farmaci o integratori che aumentano il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo “**Altri medicinali e BRUKINSA**”). Se si è sottoposto di recente a un intervento chirurgico o prevede di sottoporsi a un intervento chirurgico, il medico potrebbe chiederLe di interrompere l’assunzione di BRUKINSA per un breve periodo di tempo (da 3 a 7 giorni) prima e dopo l’intervento chirurgico o la procedura odontoiatrica
- se ha il battito cardiaco irregolare o ha avuto in passato il battito cardiaco irregolare o una grave insufficienza del cuore o se ha avuto uno qualsiasi dei seguenti sintomi: respiro affannoso, debolezza, capogiri, sensazione di testa vuota, svenimento o sensazione di svenimento, dolore al petto o gambe gonfie
- se è stato informato in passato di essere ad alto rischio di sviluppare infezioni. Durante il trattamento con BRUKINSA, potrebbe manifestare infezioni virali, batteriche o fungine con i seguenti possibili sintomi: febbre, brividi, debolezza, confusione, dolori corporei generalizzati, raffreddore o sintomi influenzali, sensazione di stanchezza o mancanza di respiro, ingiallimento della pelle o degli occhi (itterizia).
- se ha mai avuto o potrebbe avere l’epatite B. Questo perché BRUKINSA potrebbe causare la riattivazione dell’epatite B. I pazienti saranno attentamente controllati dal medico per i segni di questa infezione prima che il trattamento abbia inizio
- se ha problemi al fegato o ai reni
- se si è sottoposto di recente a un qualsiasi intervento chirurgico, specialmente se questo potrebbe influire sul modo in cui assorbe i cibi o i medicinali attraverso lo stomaco o l’intestino
- se recentemente ha avuto un basso numero di globuli rossi, di globuli bianchi o di piastrine
- se in passato ha avuto altri tumori incluso tumore della pelle (ad es. carcinoma a cellule basali o carcinoma a cellule squamose). Utilizzi la protezione solare

Se una delle situazioni descritte sopra la riguarda o se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere questo medicinale.

Esami e controlli prima e durante il trattamento

Gli esami di laboratorio possono mostrare linfocitosi, un aumento dei globuli bianchi (“linfociti”) nel sangue nelle primissime settimane di trattamento. Si tratta di una situazione che è prevista e potrebbe durare per alcuni mesi. Ciò non significa necessariamente che il tumore del sangue stia peggiorando. Il medico controllerà il numero dei globuli bianchi nel sangue prima e durante il trattamento e, in rari casi, potrebbe somministrarle un altro medicinale. Parli con il medico per conoscere il significato dei risultati dei suoi esami.

Sindrome da lisi tumorale (TLS, *Tumour lysis syndrome*): durante il trattamento oncologico e, a volte, anche senza il trattamento, si sono manifestati livelli anomali di sostanze chimiche nel sangue causati dalla rapida rottura delle cellule tumorali. Ciò può causare variazioni nella funzionalità renale, battito cardiaco anormale o crisi convulsive. Il medico o altro personale sanitario potrà eseguire gli esami del sangue necessari a verificare la TLS.

Bambini e adolescenti

BRUKINSA non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti, in quanto è improbabile che funzioni.

Altri medicinali e BRUKINSA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono inclusi i medicinali che non necessitano di prescrizione medica, i medicinali a base di piante medicinali e gli integratori. Ciò perché BRUKINSA potrebbe influenzare il modo in cui agiscono alcuni medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui agisce BRUKINSA.

BRUKINSA potrebbe causare una maggiore predisposizione al sanguinamento. Pertanto, deve informare il medico se prende altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento. Questi includono medicinali quali:

- acido acetilsalicilico (aspirina) e antinfiammatori non steroidei (FANS) come ibuprofene e naprossene,
- anticoagulanti come warfarin, eparina e altri medicinali per il trattamento o la prevenzione dei coaguli di sangue,
- integratori che potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento come olio di pesce, vitamina E o semi di lino.

Se rientra in una qualsiasi delle condizioni sopra descritte o se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere BRUKINSA.

Informi inoltre il medico se prende uno qualsiasi dei seguenti medicinali - Gli effetti di BRUKINSA o di altri medicinali possono essere influenzati se assume BRUKINSA insieme a uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- antibiotici usati per trattare le infezioni batteriche – ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, nafcillina o rifampicina
- medicinali usati per trattare le infezioni da funghi – fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo, posaconazolo, voriconazolo
- medicinali usati per trattare l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) – efavirenz, etravirina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicinali usati per prevenire nausea e vomito associati alla chemioterapia: aprepitant
- medicinali usati per trattare la depressione: fluvoxamina, erba di S. Giovanni
- medicinali chiamati inibitori delle chinasi per il trattamento di altri tumori – imatinib
- medicinali usati per trattare la pressione del sangue alta o dolori al petto – bosentan, diltiazem, verapamil
- medicinali antiaritmici per il cuore – digossina, dronedarone, chinidina
- medicinali usati per prevenire convulsioni, per trattare l'epilessia o trattare una condizione dolorosa del volto chiamata nevralgia del trigemino – carbamazepina, mefenitoina, fenitoina
- medicinali usati per trattare mal di testa (emicranie e cefalee a grappolo) - diidroergotamina, ergotamina
- medicinali usati per trattare la sonnolenza estrema e altri problemi del sonno - modafinil
- medicinali usati per trattare psicosi e sindrome di Tourette - primozide
- anestetici – alfentanil, fentanil
- immunosoppressori - ciclosporine, sirolimus, tacrolimus

BRUKINSA con cibi

Pompelmi e arance amare devono essere consumati con cautela in prossimità degli orari di assunzione di BRUKINSA, perché potrebbero aumentare la quantità di BRUKINSA nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Non inizi una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale. BRUKINSA non deve essere usato durante la gravidanza. Non è noto se BRUKINSA recherà danno al nascituro.

Le donne in età fertile devono usare un metodo di controllo delle nascite altamente efficace durante il trattamento con BRUKINSA e per almeno un mese dopo il trattamento. Insieme ai contraccettivi ormonali, come le pillole o i dispositivi anticoncezionali, si deve usare anche un metodo barriera di contraccezione (ad es., preservativi).

- Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza.
- Non allatti al seno mentre sta assumendo questo medicinale perché BRUKINSA potrebbe passare nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'assunzione di BRUKINSA potrebbe sentirsi stanco o avere vertigini, che potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

BRUKINSA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere BRUKINSA

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di 320 mg (4 capsule) ogni giorno: 4 capsule una volta al giorno *oppure* 2 capsule al mattino e 2 alla sera.

Il medico potrebbe regolare la dose.

Assumere le capsule per bocca con un bicchiere d'acqua, con il cibo o tra un pasto e l'altro.

Assumere le capsule a circa la stessa ora ogni giorno.

BRUKINSA funziona meglio se ingoiato intero. Ingoiare le capsule intere; non aprirle, frantumarle o masticarle.

Se prende più BRUKINSA di quanto deve

Se prende più BRUKINSA di quanto deve, informi immediatamente il medico. Porti con sé la confezione di capsule e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere BRUKINSA

Se dimentica una dose, la prenda all'orario previsto successivo, ripristinando lo schema definito dal medico. Se prende BRUKINSA una volta al giorno, prenda la dose successiva il giorno dopo. Se prende il medicinale due volte al giorno, al mattino e alla sera, e dimentica la dose del mattino, prenda la dose successiva alla sera. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della capsula. Se non è sicuro, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere quando prendere la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con BRUKINSA

Non smetta di prendere questo medicinale, a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Smetta di prendere BRUKINSA e si rivolga immediatamente al medico se dovesse notare la

presenza di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- eruzione cutanea pruriginosa irregolare, difficoltà respiratorie, gonfiore di viso, labbra, lingua o gola - potrebbe trattarsi di una reazione allergica al medicinale.

Si rivolga immediatamente al medico se dovesse notare uno qualsiasi degli effetti indesiderati indicati di seguito.**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- febbre, brividi, dolori corporei generalizzati, sensazione di stanchezza, raffreddore o sintomi influenzali, mancanza di respiro, necessità di urinare frequente e dolorosa - questi potrebbero essere segni di un'infezione (virale, batterica o da funghi). Potrebbero includere infezioni del naso, dei seni paranasali o della gola (infezione del tratto respiratorio superiore), infezione polmonare o delle vie urinarie
- lividi o aumento della tendenza alla formazione di lividi; contusioni
- sanguinamento
- dolori a muscoli e ossa
- eruzione cutanea
- infezione ai polmoni (infezione del tratto respiratorio inferiore)
- capogiri
- diarrea; il medico potrebbe doverle somministrare dei liquidi e un integratore salino o un altro medicinale
- stanchezza
- pressione del sangue elevata
- stitichezza
- sangue nell'urina
- esami del sangue che indicano una diminuzione del numero delle cellule del sangue. Il medico effettuerà analisi del sangue durante il trattamento con BRUKINSA per controllare il numero delle cellule del sangue.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- gonfiore di mani, caviglie o piedi
- sangue dal naso
- prurito della pelle
- piccole macchie sanguinanti sotto la pelle
- battito cardiaco accelerato, battiti cardiaci saltati, polso debole o irregolare, stordimento mentale, respiro affannoso, fastidio al torace (sintomi di problemi del ritmo cardiaco)
- debolezza
- bassa conta dei globuli bianchi con febbre (neutropenia febbrile)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- riattivazione dell'epatite B (se ha avuto l'epatite B, potrebbe ripresentarsi)
- sanguinamento intestinale (sangue nelle feci)
- si sono manifestati livelli anomali di sostanze chimiche nel sangue causati dalla rapida rottura delle cellule tumorali durante il trattamento oncologico e a volte anche senza trattamento (sindrome da lisi tumorale)

Non nota:

- Arrossamento e distacco della pelle su un'ampia area del corpo, che può essere pruriginoso o doloroso (dermatite esfoliativa generalizzata)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BRUKINSA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza, riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene BRUKINSA

- Il principio attivo è zanubrutinib. Ogni capsula rigida contiene 80 mg di zanubrutinib.
- Gli altri componenti sono:
 - contenuto della capsula: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, sodio laurilsolfato (E487), silice colloidale anidra, magnesio stearato (vedere paragrafo 2 “BRUKINSA contiene sodio”)
 - involucro della capsula: gelatina e biossido di titanio (E171)
 - inchiostro da stampa: gomma lacca (E904), ferro ossido nero (E172) e glicole propilenico (E1520).

Descrizione dell’aspetto di BRUKINSA e contenuto della confezione

BRUKINSA è una capsula rigida di colore da bianco a biancastro, con impresso "ZANU 80" in inchiostro nero su un lato. Le capsule sono fornite in un flacone di plastica con chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 120 capsule rigide.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Paesi Bassi

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

BeiGene Belgium SRL
Tél/Tel: 0800 774 047

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Danmark

BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

Deutschland

Beigene Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Τηλ: +30 214 444 9670

España

BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

France

BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeiGene Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeiGene Italy Srl
Tel: 800 588 525

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

BeiGene France sarl
Tél/Tel: 0800 85520

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Malta

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Nederland

BeiGene Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge

BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

BeiGene Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal

BeiGene Portugal, Unipessoal Lda
Tel: 800 210 376

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeiGene Sweden AB

Τηλ: +30 214 444 9670

Puh/Tel: 0200 810 337

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

BeiGene UK Ltd

Tel: 0800 917 6799

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.