

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BRUKINSA 80 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 80 mg zanubrutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Hvit til off-white ugjennomsiktig hard kapsel 22 mm i lengde, merket med "ZANU 80" med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunterapi.

BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med marginalsonelymfom (MSL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling.

BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

BRUKINSA i kombinasjon med obinutuzumab er indisert for behandling av voksne pasienter med refraktær eller tilbakefallende follikulært lymfom (FL) som har mottatt minst to tidligere systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal innledes og overvåkes av en lege som har erfaring innen administrering av kreftlegemidler.

Dosering

Den anbefalte totale daglige dosen er 320 mg. Den daglige dosen kan tas én gang daglig (fire 80 mg kapsler) eller deles i to doser på 160 mg to ganger daglig (to 80 mg kapsler). Behandling med Brukinsa bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

BRUKINSA i kombinasjon med obinutuzumab

Zanubrutinib må administreres oralt før infusjon av obinutuzumab. Den anbefalte dosen er obinutuzumab 1000 mg intravenøst på dag 1, 8 og 15 av syklus 1, og på dag 1 i hver 28-dagers syklus fra syklus 2 til 6. Etter legens skjønn kan obinutuzumab administreres 100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2 av syklus 1 i stedet for 1000 mg på dag 1 av syklus 1. Vedlikehold med obinutuzumab (én infusjon annenhver måned i opptil to år) kan foreskrives. Se preparatomtalen for obinutuzumab for ytterligere doseringsinformasjon, inkludert premedisinering før hver infusjon.

Dosejusteringer for bivirkninger

Anbefalte doseendringer av zanubrutinib for bivirkninger av grad 3 eller høyere er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte doseendringer for bivirkninger

Bivirkninger	Bivirkningshendelse	Doseendring (startdose: 320 mg én gang om dagen eller 160 mg to ganger daglig)
≥ Grad 3 ikke-hematologiske toksisitet	Første	Avbryt BRUKINSA Når toksisiteten er redusert til grad 1 eller basisnivå: Fortsett med 320 mg én gang om dagen eller 160 mg to ganger daglig
Grad 3 febril nøytropeni	Andre	Avbryt BRUKINSA Når toksisitet er redusert til grad 1 eller basisnivå: Fortsett med 160 mg én gang om dagen eller 80 mg to ganger daglig
Grad 3 trombocytopeni med betydelig blødning	Tredje	Avbryt BRUKINSA Når toksisitet er redusert til grad 1 eller basisnivå: Fortsett med 80 mg én gang daglig
Grad 4 nøytropeni (som varer > 10 etterfølgende dager)	Fjerde	Seponer BRUKINSA
Grad 4 trombocytopeni (som varer > 10 etterfølgende dager)		

Asymptomatisk lymfocytose skal ikke anses som en bivirkning, og disse pasientene skal fortsette å ta BRUKINSA.

For doseendring av obinutuzumab for bivirkninger, se preparatomtalen for obinutuzumab

Dosejusteringer ved samtidig behandling

Doseendringer for bruk med CYP3A-hemmere eller -induktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2):

Tabell 2: Anbefalte doseendringer ved administrering sammen med andre legemidler

CYP3A	samtidig administrert legemiddel	anbefalt dose
Hemming	Sterk CYP3A-hemmer (f.eks. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg én gang daglig
	Moderat CYP3A-hemmer (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruktjuice, Sevilla-appelsiner)	80 mg to ganger daglig
Induksjon	Sterk CYP3A-induktor (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampin, johannesurt)	Unngå samtidig bruk. Vurder alternative midler med mindre CYP3A-induksjon
	Moderat CYP3A-induktor (f.eks. Bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin)	

Uteblitt dose

En dobbel dose må ikke tas for å gjøre opp for en glemt dose. Hvis en dose ikke tas på det planlagte tidspunktet, må den neste dosen tas ifølge den normale planen.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen spesifikk dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, beregnet med Cockcroft-Gault). Det er begrensede data om pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresvikt (ESRD) ($n = 12$). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) eller som er på dialyse bør overvåkes for bivirkninger (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Doseendringer er ikke nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon ble behandlet i kliniske studier med BRUKINSA. Den anbefalte dosen av BRUKINSA for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er 80 mg oralt to ganger daglig. Sikkerheten til BRUKINSA har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene må overvåkes nøye for bivirkninger av BRUKINSA (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av BRUKINSA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

BRUKINSA er til oral bruk. De harde kapslene kan tas med eller uten mat. Pasienter bør instrueres om å svelge kapslene hele med vann, og ikke åpne, knekke eller tygge kapslene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødninger

Alvorlige og dødelige blødningstilfeller har forekommet hos pasienter behandlet med BRUKINSA. Grad 3 eller høyere blødningstilfeller inkludert intrakranial og gastrointestinal blødning, hematuri og hemotoraks har blitt rapportert hos pasienter (se pkt. 4.8). Blødningstilfeller av alle grader inkludert purpura og petekkier forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter. Mekanismen for blødningstilfellene er ikke fullstendig klarlagt.

BRUKINSA kan øke risikoen for blødning hos pasienter som får behandling med blodplatehemmere eller antikoagulantia-behandlinger og pasienter bør overvåkes for tegn på blødning. Doseendring kan være nødvendig for bivirkninger av grad 3 eller høyere, som anbefalt (se pkt. 4.2). Warfarin eller andre vitamin K-antagonister bør ikke administreres samtidig med BRUKINSA. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på blødning og fullstendig blodtelling må også følges opp. Vurder risikoene og fordelene med antikoagulant eller anti-blodplatebehandling når det brukes sammen med BRUKINSA. Vurder nytte-risiko ved å holde tilbake zanubrutinib i 3 til 7 dager før og etter operasjonen, avhengig av type operasjon og risikoen for blødning.

Infeksjoner

Dødelige og ikke-dødelige infeksjoner (inkludert bakterielle-, virale-, soppinfeksjoner eller sepsis) og opportunistiske infeksjoner (f.eks. herpes viral-, cryptococcal aspergillus- og pneumocystis jiroveci-infeksjoner) har forekommet hos pasienter behandlet med BRUKINSA. Grad 3 eller høyere infeksjoner forekom hos pasienter (se pkt. 4.8). Den vanligste grad 3 eller høyere infeksjonen var lungebetennelse. Infeksjoner på grunn av hepatitt B-virus (HBV)-reaktivering har også forekommet. Før behandling med BRUKINSA startes, bør pasientens HBV-status være fastslått. Konsultasjon med en leversykdomsekspert anbefales for pasienter som tester positivt for HBV eller har positiv hepatitt B-serologi, før behandlingen påbegynnes. Pasienter bør overvåkes og behandles i henhold til de medisinske standardene for å forhindre reaktivering av hepatitt B. Vurder profylakse i henhold til standard pleie hos pasienter som har økt risiko for infeksjoner. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles deretter.

Cytopeni

Grad 3 eller 4 cytopeni, inkludert nøytropeni, trombocytopeni og anemi basert på målingene, ble rapportert hos pasienter behandlet med BRUKINSA (se pkt. 4.8). Overvåk fullstendig blodtelling månedlig under behandlingen (se pkt. 4.2).

Andre primære maligniteter

Andre primære maligniteter, inkludert ikke-hud karsinom har forekommet hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med BRUKINSA. Den hyppigste sekundære maligniteten var hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom i hud). Pasientene skal rådes til å bruke solbeskyttelse.

Atrieflimmer og -flutter

Atrieflimmer og atrieflutter har forekommet hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med BRUKINSA som monoterapi, spesielt hos pasienter med hjerte-risikofaktorer, hypertensjon, akutte infeksjoner og hos eldre (> 65 år). Overvåk tegn og symptomer på atrieflimmer og atrieflutter og administrere etter behov.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom har sjeldent blitt rapportert med zanubrutinib-monobehandling, spesielt hos pasienter som ble behandlet for kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Vurder relevante risikoer (f.eks. høy tumorbyrde eller urinsyrenivå i blodet og ta nødvendige forholdsregler. Overvåk pasienter nøye og gi passende behandling.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke en svært effektiv prevensjonsmetode mens de tar BRUKINSA (se pkt. 4.6).

BRUKINSA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Zanubrutinib metaboliseres primært ved cytokrom P450-enzym 3A (CYP3A).

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjoner av zanubrutinib

Samtidig bruk av BRUKINSA og legemidler som er sterke eller moderate hemmere av CYP3A kan øke eksponeringen for zanubrutinib.

Sterke CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av flere doser av itraconazol (sterk CYP3A-hemmer) hos friske frivillige økte $C_{maks.}$ av zanubrutinib 2,6 ganger og AUC 3,8 ganger. Samtidig administrering av flere doser av sterke CYP3A-hemmere vorikonazol og klaritromycin hos pasienter med B-cellemaligniteter resulterte i økt zanubrutinib-eksponering med henholdsvis 3,30 ganger og 1,92 ganger for dosenormalisert AUC_{0-24h} og 3,29 ganger og 2,01 ganger for dosenormalisert C_{max} .

Hvis en sterk CYP3A-hemmer må brukes (f.eks. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), reduser BRUKINSA-dosen til 80 mg (én kapsel) så lenge bruken av hemmeren vedvarer. Overvåk pasienten nøye for toksisitet og følg retningslinjene for doseendring etter behov (se pkt. 4.2).

Moderate CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av flere doser av moderate CYP3A-hemmere flukonazol og diltazem hos pasienter med B-cellemaligniteter resulterte i økt zanubrutinib-eksponering med henholdsvis 1,88 ganger og 1,62 ganger for dosenormalisert AUC_{0-24h} og 1,81 ganger og 1,62 ganger for dosenormalisert C_{max} .

Hvis det må brukes en moderat CYP3A-hemmer (f.eks. erytromycin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruktjuice, Sevilla-appelsiner), reduser BRUKINSA-dosen til 160 mg (to kapsler) ved bruk av hemmeren. Overvåk pasienter nøye for toksisitet og følg dosejusteringsveiledning etter behov (se pkt. 4.2).

Milde CYP3A-hemmere

Simuleringer ved bruk ved fastende betingelser antyd at milde CYP3A-hemmere (f.eks. ciklosporin og fluvoksamin) kan øke AUC for zanubrutinib med $< 1,5$ ganger. Ingen doseendring er nødvendig i kombinasjon med milde hemmere. Overvåk pasienter nøye for toksisitet og følg veiledningen for doseendring etter behov.

Grapefrukt og Sevilla-appelsiner bør brukes med forsiktighet under BRUKINSA-behandling, da disse inneholder moderate hemmere av CYP3A (se pkt. 4.2).

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av zanubrutinib

Samtidig bruk av zanubrutinib og sterke eller moderate induktorer av CYP3A kan redusere plasmakonsentrasjonen av zanubrutinib.

CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av flere doser rifampin (sterk CYP3A-induktor) reduserte C_{max} for zanubrutinib med 92 % og AUC med 93 % hos friske personer. Samtidig bruk med sterke CYP3A-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampin, johannesurt) og moderate CYP3A-induktorer (f.eks. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) bør unngås (se pkt. 4.2). Samtidig administrering av flere doser rifabutin (moderat CYP3A-induktor) reduserte C_{max} for zanubrutinib med 48 % og AUC med 44 % hos friske personer. Milde CYP3A-induktorer kan brukes med forsiktighet under BRUKINSA-behandling.

Magesyrereduserende legemidler

Ingen klinisk betydelige forskjeller i farmakokinetikken til zanubrutinib ble observert når administrert samtidig med magesyrereduksjonsmidler (protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister).

Virkestoffer som kan få plasmakonsentrasjonen endret av zanubrutinib

Zanubrutinib er en mild induktor av CYP3A og CYP2C19. Samtidig bruk av zanubrutinib kan redusere plasmakonsentrasjonen av disse substratmidlene.

CYP3A-substrater

Samtidig administrering av flere doser av zanubrutinib reduserte midazolam (CYP3A-substrat) $C_{maks.}$ med 30 % og AUC med 47 %. Legemidler med smal terapeutisk indeks som metaboliseres av CYP3A (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) bør brukes med forsiktighet, da zanubrutinib kan redusere plasmaeksposeringen av disse legemidlene.

CYP2C19-substrater

Samtidig administrering av flere doser av zanubrutinib reduserte omeprazol (CYP2C19-substrat) $C_{maks.}$ med 20 % og AUC med 36 %. Legemidler med smal terapeutisk indeks som metaboliseres av CYP2C19 (f.eks. S-mefenytin), bør brukes med forsiktighet, da zanubrutinib kan redusere plasmaeksposeringene av disse legemidlene.

Andre CYP-substrater

Ingen betydelige kliniske forskjeller ble observert med S-warfarin (CYP2C9-substrat) farmakokinetikk når administrert sammen med zanubrutinib.

Samtidig administrering med transportsubstrater/-hemmere

Samtidig administrering av flere doser av zanubrutinib økte digoksin (P-gp-substrat) $C_{maks.}$ med 34 % og AUC med 11 %. Ingen klinisk betydelige forskjeller i farmakokinetikken til rosuvastatin (BCRP-substrat) ble observert når administrert samtidig med zanubrutinib.

Samtidig administrering av orale P-gp-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin) bør gjøres med forsiktighet da zanubrutinib kan øke konsentrasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

Studier på dyr indikerer at BRUKINSA kan forårsake skade på fosteret når det administreres til gravide kvinner (se pkt. 5.3). Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar BRUKINSA og i opptil 1 måned etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder må derfor bruke svært sikker prevensjon når de tar BRUKINSA og i opptil 1 måned etter avsluttet behandling. Det er ikke kjent hvorvidt zanubrutinib reduserer effekten av hormonelle prevensjonsmidler, og kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler må derfor tilføye en barrieremetode. Graviditetstesting anbefales for kvinner i fertil alder før behandling igangsettes.

Graviditet

BRUKINSA skal ikke brukes under graviditet. Det foreligger ingen data på bruk av BRUKINSA hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om zanubrutinib eller dets metabolitter utskilles i morsmelk, og ingen ikke-kliniske studier ble utført. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming bør avbrytes under behandling med BRUKINSA.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner ble observert hos rotter, men morfologiske abnormaliteter i sædceller og økt postimplantasjonstap ble observert ved 300 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

BRUKINSA har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, svimmelhet og asteni er rapportert hos noen pasienter som tar BRUKINSA og bør tas hensyn til ved vurdering av pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Monobehandling med zanubrutinib

De hyppigst forekommende bivirkningene (≥ 20 %) for monobehandling med zanubrutinib var øvre luftveisinfeksjon[§] (36 %), blåmerker[§] (32 %), blødning/hematom[§] (30 %), nøytropeni[§] (30 %), muskelsmerter[§] (27 %), utslett[§] (25 %), lungebetennelse[§] (24 %), diaré (21 %) og hoste[§] (21 %) (Tabell 3).

De vanligste grad 3 eller høyere bivirkningene (> 3 %) for monobehandling med zanubrutinib var nøytropeni[§] (21 %), lungebetennelse[§] (9 %), hypertensjon[§] (8 %), trombocytopeni[§] (6 %), anemi (6 %) og blødning/hematom[§] (4 %).

Av de 1550 pasientene som ble behandlet med zanubrutinib, avsluttet 4,8 % av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var lungebetennelse[§] (2,6 %). Bivirkning som ledet til dosereduksjon oppstod blant 5,0 % av pasientene.

Zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) av zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab var trombocytopeni[§] (37 %), nøytropeni[§] (31 %) og tretthet[§] (27 %) (tabell 4).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere (> 3 %) av zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab var nøytropeni[§] (25 %), trombocytopeni[§] (16 %), pneumoni[§] (15 %) og anemi (5 %).

Av de 143 pasientene som ble behandlet med zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab, seponerte 4,9 % av pasientene behandlingen på grunn av bivirkninger. Den hyppigste bivirkningen som førte til seponering av behandlingen var pneumoni[§] (4,2 %). Bivirkninger som førte til dosereduksjon forekom hos 7,0 % av pasientene.

Redusert blodplateantall[†] (basert på laboratorieverdier) ble observert hos 65 % (alle grader) og 12 % (grad 3 eller 4) pasienter som fikk zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab sammenlignet med 43 % (alle grader) og 11 % (grad 3 eller 4) hos pasienter som fikk obinutuzumab. Alle grad og grad 3 eller 4 blodplatedata ble redusert for 39 % og 7,8 % pasienter som fikk monobehandling med zanubrutinib.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på data fra 1550 pasienter med B-cellemaligniteter, inkludert pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (N = 938), Waldenströms makroglubulinemi (N = 249), mantelcellelymfom (N = 140), marginalsonelymfom (N = 93), follikulær lymfom (N = 59) og andre typer B-cellemaligniteter (N = 71), som ble behandlet med BRUKINSA i kliniske studier med en

median eksponeringstid på 34,41 måneder.

Sikkerhetsprofilen til zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab er basert på ROSEWOOD-studiedata fra 143 pasienter med FL behandlet med BRUKINSA i kombinasjon med obinutuzumab med en median eksponeringsvarighet på 12,35 måneder.

Bivirkninger hos pasienter behandlet med BRUKINSA som monobehandling eller i kombinasjon med obinutuzumab for B-cellemaligniteter er oppført i henholdsvis tabell 3 og tabell 4 etter organklasse og hyppighetsgruppering. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1 / 10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger av monobehandling med zanubrutinib rapportert i kliniske studier hos pasienter med B-cellemaligniteter (n=1550)

MedDRA organklasser	MedDRA term	Alle grader* (%)	Grad 3 eller høyere (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon [§]	Svært vanlige (36)	2
	Lungebetennelse ^{§#}	Svært vanlige (24)	14
	Lungebetennelse	Svært vanlige (15)	8
	Nedre luftveisinfeksjon	Vanlige (5)	≤ 1
	Urinveisinfeksjon	Svært vanlige (14)	2
	Bronkitt	Vanlige (4)	≤ 1
	Reaktivering av hepatitt B	Mindre vanlige (≤ 1)	≤ 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni [§]	Svært vanlige (30)	21
	Febril nøytropeni	Vanlige (2)	2
	Trombocytopeni [§]	Svært vanlige (18)	6
	Anemi [§]	Svært vanlige (16)	6
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet [§]	Svært vanlige (12)	≤ 1
Hjertesykdommer	Atrieflimmer og -flutter	Vanlige (5)	2
Karsykdommer	Blåmerker [§]	Svært vanlige (32)	≤ 1
	Kontusjon	Svært vanlige (20)	0
	Purpura	Vanlige (5)	< 1
	Petekkier	Vanlige (7)	$\leq$
	Ekkymose	Vanlige (3)	≤ 1
	Blødninger/Hematom ^{§ #}	Svært vanlige (30)	3
	Blod i urinen	Svært vanlige (11)	≤ 1
	Neseblod	Vanlige (8)	≤ 1
	Gastrointestinale blødninger	Mindre vanlige (≤ 1)	≤ 1
	Hypertensjon [§]	Svært vanlige (17)	8
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (21)	2
	Forstoppelse	Svært vanlige (14)	≤ 1
Hud- og underhudssykdommer	Utslett [§]	Svært vanlige (25)	≤ 1
	Pruritus	Vanlige (8)	≤ 1
	Eksfoliativ dermatitt generelt	Ikke kjent	Ikke kjent
	Muskel- og skjelettsmerter [§]	Svært vanlige (27)	2

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige (15)	<1
	Ryggsmerter	Svært vanlige (12)	≤1
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fatigue [§]	Svært vanlige (18)	1
	Fatigue	Svært vanlige (14)	1
	Asteni	Vanlige (4)	≤1
	Perifert ødem	Vanlige (9)	<1
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste [§]	Svært vanlige (21)	<1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Tumorlysesyndrom ^{§#}	Mindre vanlige (<1)	<1
Undersøkelser [†]	Absolutt nøytrofilitall redusert ^{†±}	Svært vanlige (52)	22
	Blodplater redusert ^{†±}	Svært vanlige (39)	8
	Hemoglobin redusert ^{†±}	Svært vanlige (26)	4

* I følge National Cancer Institute Vanlige Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03.

† Basert på laboratoriemålinger.

± Prosentandeler er basert på antall pasienter med både baseline og minst én postbaseline-vurdering tilgjengelig.

§ Ifølge flere bivirkningstermer

Inkluderer flere fatale tilfeller.

Tabell 4: Bivirkninger av zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab rapportert i ROSEWOOD-studien (BGB-3111-212) hos pasienter med follikulært lymfom (n=143)

MedDRA organklasser	MedDRA term		
		Alle grader * (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon [§]	Svært vanlig (14)	<1
	Lungebetennelse ^{§#}	Svært vanlig (20)	15
	Lungebetennelse	Svært vanlig (13)	11
	Nedre luftveisinfeksjon	Vanlig (4)	<1
	Urinveisinfeksjon [§]	Vanlig (10)	2
	Bronkitt	Vanlig (2)	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni [§]	Svært vanlig (37)	16
	Nøytropeni [§]	Svært vanlig (31)	25
	Anemi [§]	Svært vanlig (12)	5
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet [§]	Vanlig (4)	0
Hjertesykdommer	Atrieflimmer og flutter [§]	Vanlig (3)	1
Karsykdommer	Blødning /hematom [§]	Svært vanlig (16)	<1
	Epistaxis	Vanlig (5)	0
	Hematuri	Vanlig (< 1)	0
	Blåmerker [§]	Svært vanlig (15)	0
	Kontusjon	Svært vanlig (8)	0
	Petekkier	Vanlig (6)	0
	Purpura	Vanlig (2)	0
	Ekkymose	Vanlig (1)	0
	Hypertensjon [§]	Vanlig (4)	<1
	Diaré	Svært vanlig (19)	3

Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Svært vanlig (13)	0
Hud- og underhudssykdommer	Utslett [§]	Svært vanlig (10)	0
	Kløe	Vanlig (7)	0
	Eksfoliativ dermatitt generalisert	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter [§]	Svært vanlig (18)	2
	Ryggsmerter	Svært vanlig (11)	<1
	Artralgi	Vanlig (4)	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet [§]	Svært vanlig (27)	1
	Fatigue	Svært vanlig (15)	0
	Asteni	Vanlig (12)	<1
	Ødem perifert	Vanlig (2)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste [§]	Svært vanlig (13)	0
Undersøkelser ^{†±}	Redusert antall blodplater ^{†±}	Svært vanlig (65)	12
	Antall nøytrofile redusert ^{†±}	Svært vanlig (48)	18
	Redusert hemoglobin ^{†±}	Svært vanlig (31)	<1

* Bivirkninger ble gradert av National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE versjon 5.0.)

[†] Basert på laboratoriemålinger.

[§] Inkluderer flere bivirkningstermer.

Inkluderer hendelser med dødelig utgang.

[±] Prosentandeler er basert på antall pasienter med både baseline og minst én post baselinevurdering tilgjengelig.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Av de 1550 pasientene behandlet med monobehandling med BRUKINSA, var 61,3 % i alderen 65 år eller eldre. Forekomsten av bivirkninger av grad 3 eller høyere var noe hyppigere blant eldre pasienter behandlet med zanubrutinib (69,6 % av pasienter ≥ 65 vs. 62,7 % av pasienter < 65 år). Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerheten ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre.

Av de 143 pasientene som ble ehandlet med BRUKINSA i kombinasjon med obinutuzumab, var 42,0 % 65 år eller eldre. Forekomsten av grad 3 eller høyere bivirkninger var litt høyere blant eldre pasienter som ble behandlet med zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab (70,0 % av pasientene alder ≥ 65 mot 62,7 % av pasientene < 65 år). Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av BRUKINSA hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk motgift for BRUKINSA. Pasienter som opplever overdose skal overvåkes nøye og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, Brutons tyrosinkinasehemmere (BTK), ATC-kode: L01EL03

Virkningsmekanisme

Zanubrutinib er en hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Zanubrutinib danner en kovalent binding med en cysteinrest i det BTK-aktive sete som fører til hemming av BTK-aktivitet. BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celle antigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorer. I B-celler medfører BTK-signaler i aktivering av signalveier nødvendig for B-celleproliferasjon, -trafikkering, -kjemotakse og -adhesjon.

Farmakodynamiske effekter

BTK i PBMC-er og lymfeknute-biopsier

Median steady-state BTK i perifere mononukleære blodceller ble opprettholdt på 100 % over 24 timer med en total daglig dose på 320 mg hos pasienter med B-cellemaligniteter. Median stabil tilstand BTK i lymfeknuter var 94 % til 100 % etter den anbefalte doseringen.

Effekt på QT/QTc-intervall og kardiell elektrofysiologi

Ved anbefalte doser (320 mg én gang daglig eller 160 mg to ganger daglig) var det ingen klinisk relevante effekter på QTc-intervallet. Ved en enkelt dose som var 1,5 ganger maksimal anbefalt dose (480 mg) forlenget ikke zanubrutinib QT-intervallet til noen klinisk relevant grad (dvs. ≥ 10 msek).

Klinisk effekt og sikkerhet

Pasienter med Waldenström makroglobulinemi (WM)

Sikkerheten og effekten av BRUKINSA i WM ble evaluert i en randomisert, ublindert (open label), multisenter studie som sammenlignet zanubrutinib og ibrutinib (ASPEN-studie, BGB-3111-302) hos pasienter som ikke var behandlet med BTK-hemmer. Kvalifiserte pasienter var minst 18 år med en klinisk og definitiv histologisk diagnose av residiverende/refraktær WM eller behandlingsnaive når ansett som uegnet for standard kjemoimmunterapi-regimer av den behandlende legen. Pasienter måtte oppfylle minst ett kriterium for behandlingen i tråd med enighetspanelkriterier fra Seventh International Workshop on Waldenströms makroglobulinemi (IWWM) og ha målbar sykdom, som definert av et serum IgM-nivå $> 0,5$ g/dl. Pasienter med MYD88-mutasjon (MYD88^{MUT}) ble tilordnet til kohort 1 (N = 201) og ble randomisert 1:1 til å motta enten zanubrutinib 160 mg to ganger daglig (arm A) eller ibrutinib 420 mg én gang daglig (arm B) til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Forsøkspersoner funnet å ha MYD88-villtype (MYD88^{WT}) ved gensekvensering (beregnet å være til stede hos ca. 10 % av innmeldte pasienter), ble innmeldt i kohort 2 (N = 28) og fikk zanubrutinib 160 mg to ganger daglig i en tredje, ikke-randomisert, studiearm (arm C).

I kohort 1 (MYD88^{MUT}) var median alder 70 år (område: 38 til 90 år), med 71 % og 60 % av pasientene behandlet med henholdsvis ibrutinib og zanubrutinib i en alder > 65 år. 33 % av pasientene i zanubrutinib-armen og 22 % i ibrutinib-armen var > 75 år, 67 % var menn og 91 % var kaukasiske. Ved studiestart hadde 44 % av pasientene i ibrutinib-armen og 46 % av pasientene i zanubrutinib-armen en International Prognostic Scoring System (IPSS) high. Et hundre og sekstifire (164) pasienter hadde tilbakefall eller refraktær sykdom; median antall tidligere behandlinger var 1 (område: 1 til 8).

Den primære resultatmålingen var Complete Response (CR) [Fullstendig respons] eller Very Good Partial Response (VGPR) [Svært godt delvis respons], som vurdert av en uavhengig vurderingskomité

(IRC) med tilpasning av responskriterier oppdatert på the Sixth IWWM. De sekundære endepunktene for kohort 1 omfatter major molekylær responsrate (MRR), responsvarighet, raten av CR eller VGPR bestemt av utprøveren, og progresjonsfri overlevelse (PFS).

Testing for superioritet av det primære endepunktet for VGPR eller CR-rate krevde testing i tilbakefall-/refraktæranalysesettet før testing i ITT-analysesettet. Median oppfølging var 19,4 måneder. Hos tilbakefall-/refraktære pasienter oppnådde 19,8 % og 28,9 % VGPR eller CR i henholdsvis ibrutinib- og zanubrutinib-armene. Det primære effektendepunktet var ikke signifikant i tilbakefall-/refraktærsettet (2-sidig $p = 0,1160$). Tabell 5 oppsummerer responsene som ble vurdert av IRC for tilbakefall/refraktær- og ITT-analysesett. Respons ble observert med zanubrutinib på tvers av undergrupper, inkludert MYD88WT-pasienter (kohort 2) som hadde en VGPR- eller CR-rate på 26,9 % og en MRR på 50 %.

Tabell 5: Primæranalyse av sykdomsrespons av uavhengig vurderingskomité (ASPEN-studie)

Responskategori	Tilbakefall/refraktær		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Median oppfølgingstid, måneder (område)	18,79 (0,5, 30,0)	18,73 (0,4, 28,7)	19,38 (0,5, 31,1)	19,47 (0,4, 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
VGPR eller CR-rate, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95 % KI ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Risikoforskjell (%) ^b	10,7		10,2	
95 % KI ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
p-verdi ^c	0,1160			
MRR (PR eller bedre), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % KI ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Risikoforskjell (%) ^b	-3,5		-0,5	
95 % KI	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Varighet av major respons				
Hendelsesfri rate ved, % (95 % KI) ^d 18 måneder	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	(85,8, 2 (71,7, 92,6))

Prosentandeler er basert på N.

^a 2-sidig Clopper-Pearson 95 % konfidensintervall.

^b Mantel-Haenszel vanlig risikoforskjell er med 95 % konfidensintervallet beregnet ved bruk av en vanlig tilnærming og Satos standardfeil stratifisert etter stratifiseringsfaktorer per IRT (stratum CXCR4 WT og UNK kombineres) og aldersgruppen (≤ 65 og > 65). Ibrutinib er referansegruppen.

^c Basert på CMH test stratifisert etter stratifiseringsfaktorene per IRT (stratum CXCR4 WT og UNK kombineres) og aldersgruppen (≤ 65 og > 65).

^d Hendelsesfrie rater er estimert etter Kaplan-Meier-metoden med 95 % KI-er estimert ved bruk av Greenwoods formel.

Basert på en oppdatert data cut-off var den progresjonsfrie overlevelsen hendelsesfrie frekvensen ved utprøver vurdering på 77,6 % kontra 84,9 % etter 30 måneder (ibrutinib vs. zanubrutinib), med et estimert samlet risikoforhold på 0,734 (95 % KI: 0,380, 1,415)

Pasienter med marginalsonelymfom (MSL)

Effekten av zanubrutinib ble vurdert i en åpen, fase 2, multisenter, enkeltarm studie med 68 pasienter med MSL som hadde mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling (MAGNOLIA-studie, BGB-3111-214). 26 (38,2 %) pasienter hadde ekstranodal MSL, 26 (38,2 %) hadde nodal MSL, 12 (17,6 %) hadde milt-MSL, og hos 4 (6 %) pasienter var undertypen ukjent. Zanubrutinib ble gitt oralt i en dose på 160 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Medianalderen til pasientene var 70 år (område: 37 til 95), og 53 % var menn. Mediantiden siden førstegangsdiagnose var 61,5 måneder (område: 2,0 til 353,6). Median antall tidligere behandlinger

var 2 (område: 1 til 6), der 27,9 % pasienter hadde 3 eller flere grader av systemisk behandling; 98,5 % (n=67) pasienter hadde tidligere mottatt rituksimab-basert cellegiftbehandling og 85,3 % (n=58) pasienter hadde tidligere mottatt behandling med alkyleringsmidler; 5,9 % pasienter (n=4) hadde tidligere stemcelletransplantasjon. 63 (92,6 %) pasienter hadde en baseline ECOG prestasjonsstatus på 0 eller 1. 22 (32,4 %) pasienter hadde refraktær sykdom ved studiestart.

Tumorresponsen var i henhold til Lugano-klassifiseringen fra 2014 for begge studiene, og det primære effektendepunktet var total responsrate vurdert av en Independent Review Committee (IRC) (uavhengig vurderingskomité) (tabell 6).

Tabell 6: Effekteresultater hos pasienter med MSL av uavhengig vurderingskomité (MAGNOLIA-studie)

	Studie BGB-3111-214 (N=66)^a
ORR (95 % KI)	68 % (55,6,79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Median DoR i måneder (95 % KI)	NE (25,0, NE)
DOR hendelsesfri rate ^b ved 24 måneder, % (95 % KI)	
Median studieoppfølging i måneder (min, maks)	28,04 (1,64, 32,89)

a To pasienter i BGB-3111-214 var ikke evaluerbare for effekt på grunn av sentral bekreftelse av MSL-transformasjon til diffust storcellet B-celle-lymfom.

b Hendelsesfrie rater er estimert etter Kaplan-Meier-metoden med 95 % KI estimert ved bruk av Greenwoods formel.

ORR: total responsrate, CR: fullstendig respons, PR: delvis respons, DoR: responsvarighet, KI: konfidensintervall, NE: ikke estimerbar

I BGB-3111-214 var median tid for respons 2,79 måneder (område: 1,7 til 11,1 måneder). Etter en median studieoppfølgingstid på 28,04 måneder (område: 1,64 to 32,89 måneder), median responsvarigheten (DOR) som beregnet av IRC, var ikke oppnådd (95 % KI 25,0 måneder til NE), og totalt 72,9 % (95 % KI 54,4 til 84,9) av svar var estimert til å være hendelsesfri ved 24 måneder etter første respons.

Den totale responsraten var henholdsvis 64 %, 76 %, 67 % og 50 % for MSL-subtypene (ekstranodal, nodal, milt, ukjent subtype).

Pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Effekten av BRUKINSA hos pasienter med KLL ble evaluert i to randomiserte kontrollerte studier.

SEQUOIA-studien (BGB-3111-304): An International, Phase 3, Open-label, Randomized Study of Zanubrutinib Compared with Bendamustine plus Rituximab (BR) in Patients with Previously Untreated CLL.

SEQUOIA-studien (BGB-3111-304) er en randomisert multisenter, åpen, aktivt kontrollert fase 3 studie av zanubrutinib monoterapi og bendamustin i kombinasjon med rituksimab hos 479 pasienter med tidligere ubehandlet KLL uten 17p deletasjon (del(17p)) (arm A og B; Kohort 1). Arm C (Kohort 2) er en multisenter enkeltarm studie av zanubrutinib-monoterapi hos 110 pasienter med tidligere ubehandlet KLL med sentralt bekreftet del(17p).

Begge kohorter registrerte pasienter 65 år eller eldre samt pasienter mellom 18 og 65 år som var uegnede for kjemoimmunoterapi med fludarabin, sklofosfamid og rituksimab (FCR).

Demografiske baseline-egenskaper ble generelt balansert mellom arm A (zanubrutinib) og arm B (BR) av Kohort 1. I begge armer var gjennomsnittsalderen 70,0 år, med en litt høyere del av pasienter på ≥ 75 år (26,1 %) i arm A sammenlignet med arm B (22,3 %) og en litt lavere del av pasienter 65-75 år gamle (55,2 %) i arm A sammenlignet med arm B (58,4 %). I Kohort 1 hadde 92,7 % pasienter en

baseline ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 1 (93,7 % i arm A og 91,6 % i arm B). I Kohort 2 (arm C zanubrutinib), hadde 87,3 % pasienter en baseline ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 1.

Demografiske baseline-egenskaper var også generelt sett like mellom arm A (zanubrutinib) i Kohort 1 og arm C (zanubrutinib) i Kohort 2.

I Kohort 1 var randomisering arrangert etter alder (< 65 år versus ≥ 65 år), Binet-stadie (C versus A eller B), immunoglobulin variabel region tungkjede (IGHV) mutasjonsstatus (mutert versus ikke-mutert), og geografisk region (Nord-Amerika versus Europa versus Asia Stillehavet). Tilsammen 479 pasienter ble randomisert (hensikt-å-behandle (intent-to-treat [ITT])-analysesett), 241 til zanubrutinib kontinuerlig monoterapi og 238 til 6 behandlingssykluser med bendamustin og rituksimab (BR).

I Kohort 1 fikk pasienter i zanubrutinib-arm A 160 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I arm B fikk pasienter bendamustin i en dose på 90 mg/m²/dag de 2 første dagene av hver syklus i 6 sykluser og rituksimab i en dose på 375 mg/m² for Syklus 1, og i en dose på 500 mg/m² for Syklus 2 til 6. Hver behandlingssyklus bestod av omtrent 28 dager. I Kohort 2 (arm C), fikk pasienter zanubrutinib 160 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

For Kohort 1 var det primære endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS), vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Sekundære endepunkter inkluderte den samlede responsraten basert på IRC-vurdering.

I Kohort 1 var den gjennomsnittlige varigheten av oppfølging for PFS 25,0 måneder (område: 0,0 til 41,4). PFS-raten ved 24 måneder var 85,5 % (95 % KI: 80,1, 89,6) for zanubrutinib og 69,5 % (95 % KI: 62,4, 75,5) for BR. I Kohort 2 var den gjennomsnittlige varigheten av oppfølging for PFS 27,9 måneder (område: 1,0 til 38,8) og PFS-raten ved 24 måneder 88,9 % (95 % KI: 81,3, 93,6). ORR vurdert av IRC i Kohort 2 var 90,0 % (95 % KI: 82,8, 94,9). Den gjennomsnittlige tiden til delvis respons eller høyere som vurdert av IRC var 2,89 måneder (område: 1,8, 14,2) og 2,86 måneder (område: 1,9, 13,9) i henholdsvis zanubrutinib-armen av Kohort 1 og Kohort 2.

Effektresultater for Kohort 1 blir vist i Tabell 7. Kaplan-Meier-kurvene for PFS for begge armer i Kohort 1 er vist i Figur 1.

Tabell 7: Effektresultater i SEQUOIA-studien

Endepunkt	Kohort 1* Pasienter uten Del(17p)	
	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustin + Rituksimab (N=238)
Progresjonsfri overlevelse- [†]		
Antall hendelser, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Sykdomsprogresjon, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Død, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Gjennomsnittlig (95 % KI), måneder ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Hazard Ratio (95 % KI) ^b	0,42 (0,28, 0,63)	
P-verdi ^c	<0,0001	
Samlet responsrate [†] % (95 % KI)	94,6 % (91,0, 97,1)	85,3 % (80,1, 89,5)

Samlet responsrate: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: fullstendig respons, CRi: fullstendig respons med ufullstendig haematopoietisk bedring, nPR: nodulær delvis respons, PR: delvis respons, PR-L: delvis respons med lymfocytom, KI: konfidensintervall, NE: ikke målbar, gjennomsnittlig oppfølgingstid for PFS var 25,0 måneder (95 % KI: 24,6, 25,2).

* ITT-analysesett

† Vurdert av uavhengig vurderingskomité.

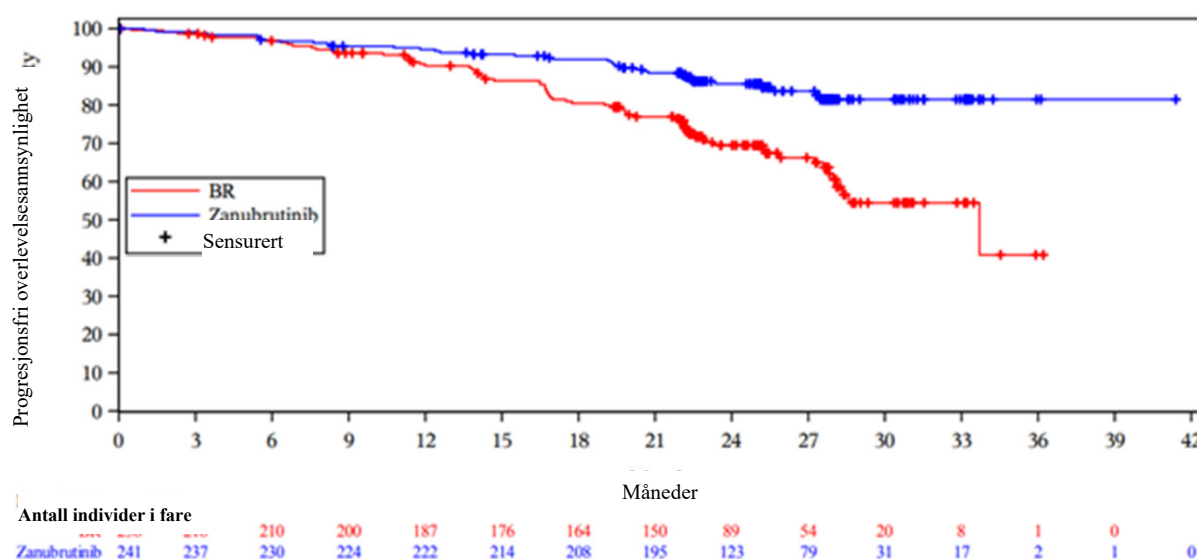
a Basert på Kaplan-Meier-vurdering.

b Basert på en stratifisert Cox-regresjonsmodell med bendamustin + rituksimab som referansegruppen.

c Basert på en stratifisert logg-rangtest.

Ved en oppdatert ad hoc-analyse med en median oppfølging på 33,5 måneder for PFS, forble den utprøvert PFS konsistent med den primære analysen med en HR på 0,33 (95 % KI: 0,22 til 0,48, beskrivende $P < 0,0001$) i zanubrutinib-armen over BR-armen. Median PFS ble ikke nådd med zanubrutinib-armen og var 39,2 måneder for BR-armen. 36 måneder etter randomisering ble 83,6 % av pasientene behandlet med zanubrutinib og 55,1 % med BR estimert til å være progresjonsfrie og i live. Med en median oppfølging på 35,8 måneder ble ikke median OS nådd for begge armer; OS-rateestimat ved 36 måneder var 90,9 % (95 % KI: 86,3 til 94,0) i henholdsvis zanubrutinib-armen og 89,5 % (95 % KI: 84,2 til 93,1) i BR-armen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve av IRC-vurdert PFS i SEQUOIA-studien Kohort 1 (ITT-populasjon)



ALPINE-studien (BGB-3111-305): En fase 3, randomisert studie av zanubrutinib sammenliknet med ibrutinib hos pasienter med residivert/refraktær (R/R) KLL

ALPINE-studien (BGB-3111-305) er en randomisert, multisenter, åpen, fase 3, aktivt kontrollert studie. Den registrerte 652 pasienter med residivert eller refraktær KLL etter minst én tidligere systemisk behandling. Pasientene ble randomisert til enten zanubrutinib 160 mg oralt to ganger daglig eller ibrutinib 420 mg oralt én gang daglig, fortsatt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Randomisering var stratifisert etter alder (< 65 år versus ≥ 65 år), geografisk region (Kina versus ikke-Kina), refraktær status (ja eller nei), og del(17p)/TP53 mutasjonsstatus (til stede eller fraværende).

Baseline demografi og sykdomsegenskaper var generelt sett balansert mellom behandlingsarmer i ITT-analysesett og hos de første 415 randomiserte pasientene.

I ITT-analysesettet var den gjennomsnittlige alder 67,0 år i zanubrutinib-armen og 68,0 år i ibrutinib-armen. Majoriteten av pasienter i begge armer hadde ECOG PS på 0 eller 1 (97,9 % i zanubrutinib-armen; 96,0 % i ibrutinib-armen). Liknende demografier og baseline-egenskaper ble observert hos de første 415 randomiserte pasientene. Det gjennomsnittlige antall av tidligere linjer med systemisk behandling er 1,0 zanubrutinib-armen (område, 1 til 6) og 1,0 i ibrutinib-armen (område, 1 til 8) i både ITT-analysesettet og de første 415 randomiserte pasientene.

Pasienter tidligere behandlet med en BTK-hemmer ble ekskludert fra studie 305 og begrensede data for zanubrutinib etter tidligere BCL 2-hemmerbehandling er tilgjengelig.

Av totalt 652 pasienter ble 327 tildelt til zanubrutinib-monoterapi, 325 til ibrutinib-monoterapi. Effektvurderingen er basert på den forhåndsspesifiserte interim-analysen av de første 415 randomiserte pasienter av ITT-populasjonen. Av disse ble 207 randomisert til zanubrutinib-monoterapi, 208 til ibrutinib-monoterapi. Effekteresultater er vist i tabell 8.

Det primære endepunktet var samlet responsrate (ORR, definert som delvis respons eller bedre).

Ved den forhåndsspesifiserte ORR-interim-analysen hos de første 415 randomiserte pasientene viste zanubrutinib ikke-mindreverdighet (1-sidet $p < 0,0001$) og overlegenhet (2-sidet $p = 0,0006$) til ibrutinib i det protokollspesifiserte primære endepunktet ORR-vurdert av utprøver. Respons som bestemt av IRC viste også ikke-mindreverdighet av zanubrutinib til ibrutinib (1-sidet $p < 0,0001$). Ved den siste ORR-analysen, fortsatte ORR vurdert av utprøver å være høyere (79,5 % versus 71,1 %) i zanubrutinib-armen sammenliknet med ibrutinib-armen (deskriptiv $p = 0,0133$); ORR bestemt av IRC var også betydelig høyere i zanubrutinib-armen sammenliknet med ibrutinib-armen, ved å vise overlegenhet (henholdsvis 80,4 % versus 72,9 %; 2-sidet $p = 0,0264$).

Tabell 8: Effekteresultater i ALPINE-studien (forhåndsspesifisert interim-analyse av de første 415 randomiserte pasientene) av utprøver (protokolldefinert primært endepunkt) og IRC-vurdering

Endepunkt	Utprøver-vurdert (protokoll definert primært endepunkt)		IRC-vurdert	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Samlet responsrate [§] n (%) (95 % KI)	162 (78,3) (72,0, 83,7)	130 (62,5) (55,5, 69,1)	158 (76,3) (69,9, 81,9)	134 (64,4) (57,5, 70,9)
Responsforhold ^a (95 % KI)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Ikke-underlegenhet ^b	1-sidet p-verdi <0,0001		1-sidet p-verdi <0,0001	
Overlegenhet ^c	2-sidet p-verdi 0,0006		2-sidet p-verdi 0,0121	
Varighet av respons ^d : 12-månders hendelsesfri rate % (95 % KI)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Samlet responsrate : CR + CRi + nPR + PR, CR: fullstendig respons, CRi: fullstendig respons med ufullstendig haematopoietisk bedring, nPR: nodulær delvis respons, PR: delvis respons, KI: konfidensintervall

Gjennomsnittlig varighet av respons som vurdert av utprøver ble ikke nådd i zanubrutinib-armen ved siste analyse, gjennomsnittlig studieoppfølgingstid var 15,31 måneder (område: 0,1, 23,1) i zanubrutinib-armen og 15,43 måneder (område: 0,1, 26,0) i ibrutinib-armen.

§ Hypotesetesting for ikke-underlegenhet av ORR ved interim-analysen er basert på de første 415 randomiserte pasientene bare med et 1-sidet signifikansnivå på 0,005.

^a Responsforhold: anslått forhold av den samlede responsraten i zanubrutinib-armen dividert med det i ibrutinib-armen.

^b Stratifisert test mot et null responsforhold på 0,8558.

^c Stratifisert Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^d Kaplan-Meier-beregning.

Gjennomsnittstiden til respons som vurdert av utprøver ved ORR-interim-analysen hos de første 415 randomiserte pasientene var 5,59 måneder (område: 2,7, 14,1) i zanubrutinib-armen og 5,65 måneder (område: 2,8, 16,7) i ibrutinib-armen. Resultatene vurdert av IRC var konsistente (5,55 måneder versus 5,63 måneder i henholdsvis zanubrutinib- og ibrutinib-armen). Ved den siste ORR-analysen hos alle 652 randomiserte pasienter forble den gjennomsnittlige tiden til respons uendret (5,59 måneder versus 5,65 måneder som vurdert av utprøver og 5,52 måneder versus 5,62 måneder som vurdert av IRC i henholdsvis zanubrutinib- og ibrutinib-armen).

Hos pasienter med del(17p)-mutasjon i de første 415 randomiserte pasienter var ORR vurdert av utprøver 83,3 % (95 % KI 62,5, 95,3; 20 av 24 pasienter) i zanubrutinib-armen og 53,8 % (95 % KI 33,4, 73,4; 14 av 26 pasienter) i ibrutinib-armen. Basert på IRC-vurdering var ORR 79,2 % (95 % KI

57,8, 92,9; 19 av 24 pasienter) i zanubrutinib-armen og 61,5 % (95 % KI 40,6, 79,8; 16 av 26 pasienter) i ibrutinib-armen. Ved den siste ORR-analysen i alle 652 randomiserte pasienter var ORR vurdert av utprøver 86,7 % (95 % KI 73,2, 94,9; 39 av 45 pasienter med del(17p)-mutasjon) i zanubrutinib-armen og 56,0 % (95 % KI 41,3, 70,0; 28 av 50 pasienter med del(17p)-mutasjon) i ibrutinib-armen. Basert på IRC-vurdering var ORR 86,7 % (95 % KI 73,2, 94,9; 39 av 45 pasienter med del(17p)-mutasjon) i zanubrutinib-armen og 64,0 % (95 % KI 49,2, 77,1; 32 av 50 pasienter med del(17p)-mutasjon) i ibrutinib-armen.

Totalt 652 pasienter ble registrert ved det forhåndsspesifiserte tidspunktet for endelig PFS-analyse (cut-off-dato 8. august 2022). Median oppfølgingstid for PFS var 28,1 måneder vurdert av utprøver og 30,7 måneder vurdert av IRC. Zanubrutinib viste overlegenhet i PFS i forhold til ibrutinib vurdert av både utprøver og IRC. Effekteresultatene for PFS er presentert i tabell 9, og en Kaplan Meyer-kurve vurdert av IRC er gitt i figur 2.

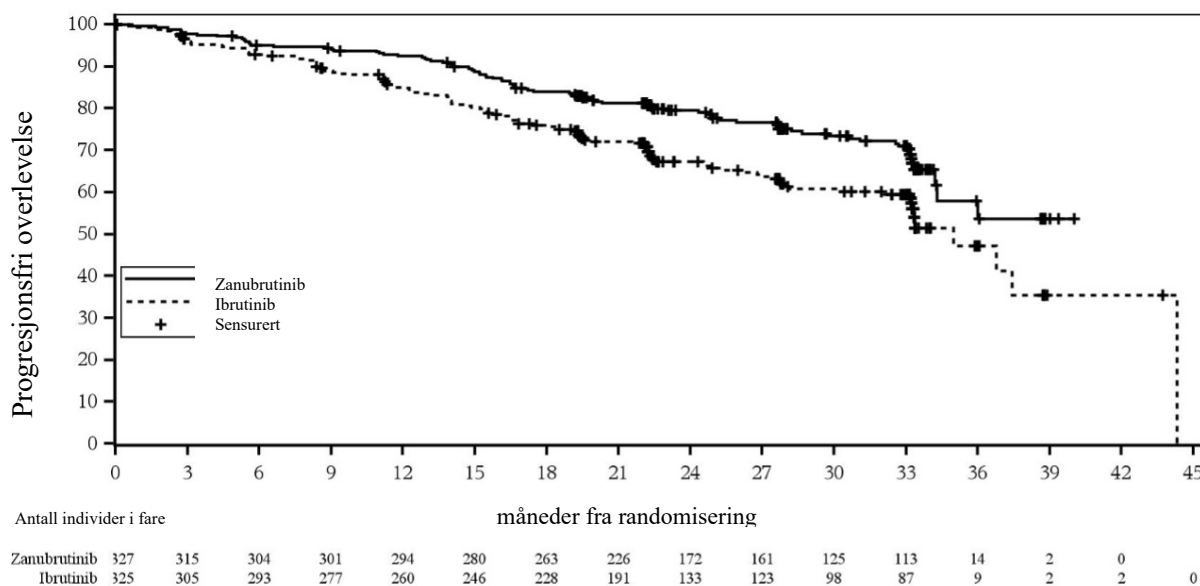
Tabell 9: Effekteresultater i ALPINE-studien (forhåndsspesifisert endelig PFS-analyse av alle 652 randomiserte pasienter) etter utprøver- og IRC-vurdering (cut-off dato 8. august 2022)

Endepunkt	Utprøver-vurdert		Uavhengig vurdert	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Progresjonsfri overlevelse				
hendelser, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Hazard ratio (95 % KI)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
2-sidig p-verdi ^b	0,0024		0,0024	

^a Basert på en stratifisert Cox-regresjonsmodell med ibrutinib som referansegruppe.

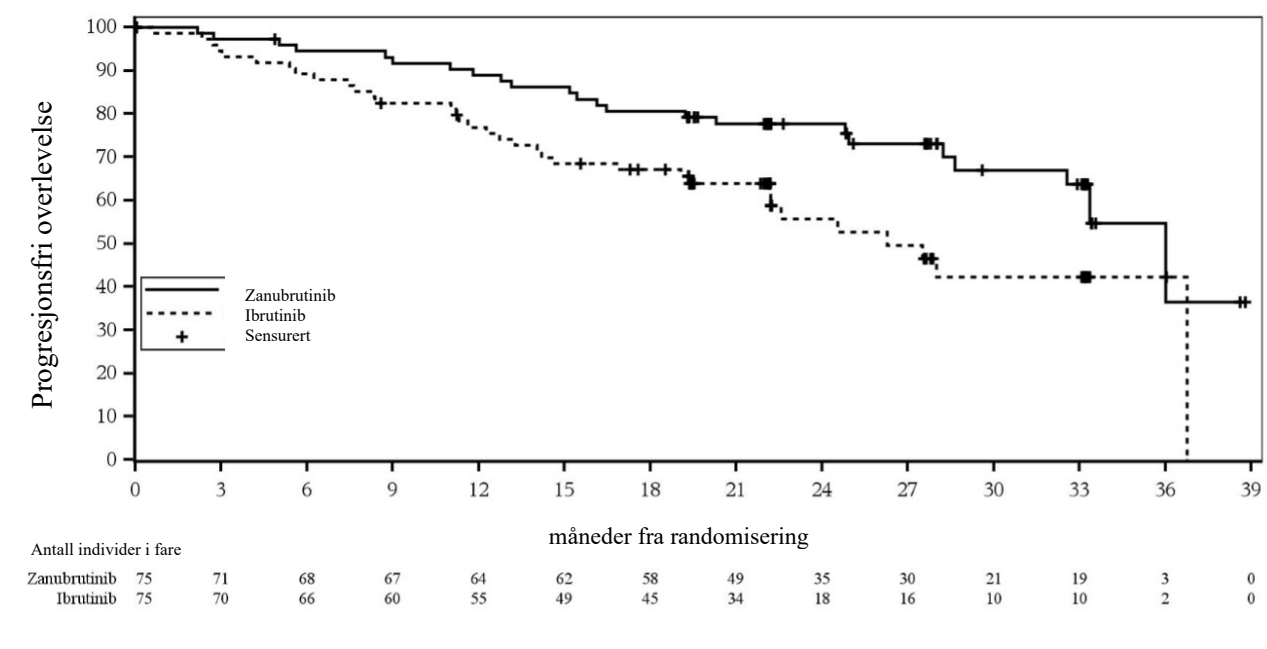
^b Basert på en stratifisert log-rank test.

Figur 2: Kaplan-Meier kurve av progresjonsfri overlevelse av uavhengig vurderingskomité



Hos pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon, var hazard ratio for progresjonsfri overlevelse etter utprøvers vurdering 0,53 (95 % KI 0,31, 0,88). Basert på uavhengig vurderingskomité, var hazard ratio 0,52 (95 % KI 0,30, 0,88) (Figur 3).

Figur 3: Kaplan-Meier kurve av progresjonsfri overlevelse av uavhengig vurderingskomité for pasienter med Del 17P eller TP53 (ITT) (cut-off dato 8. august 2022)



Med en estimert median oppfølgingstid på 32,8 måneder, ble median total overlevelse ikke nådd i noen av armene, og 17 % av pasientene opplevde en hendelse.

Pasienter med follikulært lymfom (FL)

Effekten av zanubrutinib i kombinasjon med obinutuzumab vs. obinutuzumab ble vurdert i ROSEWOOD-studien (BGB-3111-212), en fase 2 randomisert, åpen, multisenterstudie. Totalt sett ble 217 pasienter med residiv (definert av sykdomsprogresjon etter fullføring av siste behandling) eller refraktært (definert som manglende oppnåelse av CR eller PR til siste behandling), grad 1-3a follikulær lymfom (FL) som tidligere hadde fått minst to tidligere systemiske terapier inkludert et anti-CD20-antistoff og en passende alkylatorbasert kombinasjonsterapi inkludert. Pasientene ble randomisert 2:1 til enten zanubrutinib 160 mg oralt to ganger daglig inntil progredierende sykdom eller uakseptabel toksisitet, i kombinasjon med obinutuzumab 1000 mg intravenøst (arm A) eller obinutuzumab alene (arm B). Obinutuzumab ble gitt på dag 1, 8 og 15 av den første syklusen, deretter på dag 1 av syklusene 2-6. Hver syklus var på 28 dager. Pasientene fikk valgfritt vedlikehold med obinutuzumab, én infusjon annenhver syklus, i maksimalt 20 doser.

Pasienter som var randomisert i obinutuzumab-armen fikk crossover og kombinasjonen av zanubrutinib pluss obinutuzumab i tilfelle progressiv sykdom eller fravær av respons (definert av stabil sykdom som beste respons) etter 12 sykluser.

Randomisering ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer (2 til 3 versus > 3), rituksimab-refraktær status (ja vs. nei) og geografisk region (Kina vs. andre land).

Baseline-demografi og sykdomskaraktistika var generelt balansert mellom zanubrutinib-kombinasjonsarmen og obinutuzumab-monobehandlingsarmen hos de 217 randomiserte pasientene. Medianalderen var 64 år (område: 31 til 88), 49,8 % var menn og 64,1 % var hvite. De fleste (97,2 %) av pasientene hadde en baseline ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 1.

Ved screening var de fleste pasientene Ann Arbor stadium III eller IV (179 pasienter [82,5 %]). Åttiåtte pasienter (40,6 %) hadde voluminøs sykdom (definert som > 1 baseline mållesjon som måler > 5 cm i diameter). Ett hundre og tjuetre pasienter (56,7 %) oppfylte GELF-kriteriene.

Mediantallet for tidligere kreftbehandling var 3 linjer (område: 2 til 11 linjer). Alle 217 pasientene

mottok > 2 tidligere behandlingslinjer som inkluderte rituksimab-behandling (som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi), og 59 av de 217 pasientene (27,2 %) fikk > 3 tidligere behandlingslinjer. Av de 217 pasientene var 114 (52,5 %) refraktære overfor rituksimab (definert som manglende respons på, eller progresjon under, tidligere rituksimab-holdig regime [monobehandling eller kombinert med kjemobehandling, eller progresjon innen 6 måneder etter siste rituksimab-dose, i induksjons- eller innstillingene for vedlikeholdsbehandling). Tolv (5,5 %) pasienter fikk tidligere obinutuzumab.

Av totalt 217 pasienter ble 145 randomisert til zanubrutinib kombinasjonsarmen og 72 ble randomisert til obinutuzumab monoterapiarmen. Median oppfølgingstid var 20,21 måneder i zanubrutinib obinutuzumab kombinasjonsarmen og 20,40 måneder i obinutuzumab monoterapiarmen. Median varighet av zanubrutinib eksponering var 12,16 måneder.

Av 72 pasienter randomisert i obinutuzumab monoterapi-armen, gikk 35 over til kombinasjonsbehandling.

Det primære effektendepunktet var total responsrate (definert som delvis respons eller fullstendig respons) som bestemt ved uavhengig sentral gjennomgang ved bruk av Lugano-klassifiseringen for NHL. De viktigste sekundære endepunktene inkluderte varighet av respons (DOR), progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS).

Effektresultater er oppsummert i tabell 10 og figur 4

Tabell 10: Effektresultater per uavhengig sentral gjennomgang (ITT) (ROSEWOOD-studie)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Total responsrate n (%) (95% KI ^a)	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
P-verdi ^b	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
Responsvarighet (måneder)		
Median (95 % KI) ^c	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
DOR-rate ved 12 måneder (95 % KI) ^d	72,8 (62,1, 80,9)	55,1 (34,4, 71,6)
DOR-rate ved 18 måneder (95 % KI) ^d	69,3 (57,8, 78,2)	41,9 (22,6, 60,1)
Progresjonsfri overlevelse (måneder)		
Median (95 % KI) ^c	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Total responsrate: CR + PR, CR: fullstendig respons, PR: delvis respons

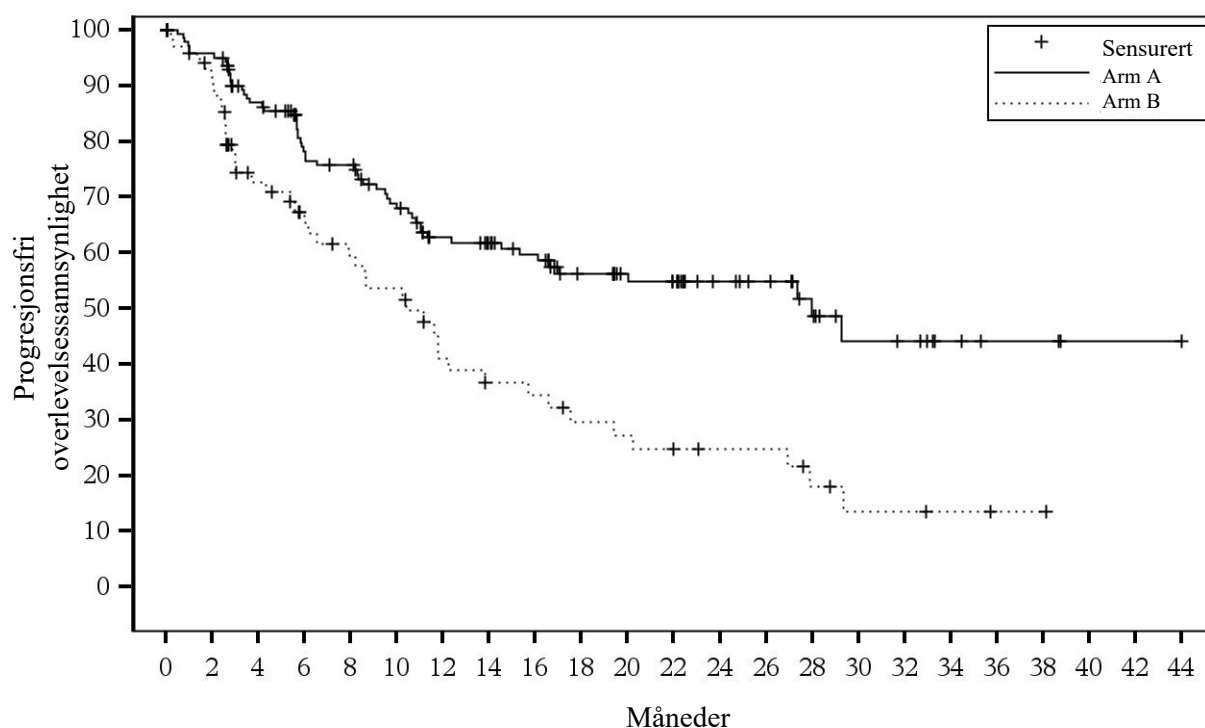
a Estimert ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

b Cochran-Mantel-Haenszel-metoden stratifisert etter rituksimab-refraktær status, antall tidligere behandlingslinjer og geografisk region per IRT.

c Medianer estimert ved Kaplan-Meier-metoden; 95 % KI estimert ved Brookmeyer og Crowley-metoden.

d DOR-rater estimert ved Kaplan-Meier-metoden; 95 % KI estimert ved bruk av Greenwoods formel. DOR var ikke type I feilkontrollert og KI-ene er nominelle av natur.

Figur 4: Kaplan-Meier plot av progresjon-fri overlevelse av Independent Central Review (ITT)



Antall pasienter i risiko:

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

Arm A, Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B, Obinutuzumab

Total overlevelse

29 pasienter (20,0 %) i kombinasjonsarmen og 22 pasienter (30,6 %) i obinutuzumab monobehandlingsarmen døde. Etter 18 måneder var den totale overlevelsesraten 84,6 % (95 % KI: 77,1, 89,8) i kombinasjonsarmen og 73,5 % (95 % KI: 60,7, 82,7) i obinutuzumab monoterapi-armen. OS-analyse kan bli forvirret av 35 pasienter (48,6 %) som gikk over fra obinutuzumab monobehandlingsarm til kombinasjonsarm.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med BRUKINSA i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av lymfoplasmacytisk lymfom og for behandling av modne B-celleneoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Zanubrutinib maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{maks.}$) og område under plasmalegemiddelkonsentrasjon over tidskurven (AUC) øker proporsjonalt over et verdiområde for dosering fra 40 mg til 320 mg (0,13 til 1 gang anbefalt total daglig dose). Begrenset systemisk akkumulering av zanubrutinib ble observert etter gjentatt administrasjon i én uke.

Den geometriske middelverdien (% CV) for zanubrutinib steady-state daglig AUC er 2,099 (42 %) ng·t/ml etter 160 mg to ganger daglig, og 1,917 (59 %) ng·t/ml etter 320 mg én gang daglig. Den geometriske middelverdien (% CV) for zanubrutinib steady-state $C_{maks.}$ er 299 (56 %) ng/ml etter 160 mg to ganger daglig, og 533 (55 %) ng/ml etter 320 mg én gang daglig.

Absorpsjon

Median $t_{maks.}$ av zanubrutinib er 2 timer. Ingen betydelige kliniske forskjeller i zanubrutinib AUC eller C_{maks} ble observert etter administrering av et måltid med høyt fettinnhold (ca. 1000 kalorier med 50 % av total kaloriholdige innhold fra fett) hos friske forsøkspersoner.

Distribusjon

Den geometriske middelværdien (% CV) for det angitte steady-state distribusjonsvolumet av zanubrutinib under den terminale fasen (V_z/F) var 522 l (71 %). Plasmaproteinbindingen av zanubrutinib er omtrent 94 % og blod-til-plasma-forholdet var 0,7-0,8.

Biotransformasjon

Zanubrutinib metaboliseres primært av cytokrom P450(CYP)3A.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid ($t_{1/2}$) av zanubrutinib er ca. 2 til 4 timer etter en oral enkeltdose zanubrutinib på 160 mg eller 320 mg. Den geometriske middelværdien (% CV) for tilsynelatende oral clearance (CL/F) av zanubrutinib i løpet av den terminale fasen var 128 (61 %) l/t. Etter en enkeltdose radiomerket zanubrutinib på 320 mg til friske forsøkspersoner, ble ca. 87 % av dosen gjenfunnet i feces (38 % uendret) og 8 % i urin (mindre enn 1 % uendret).

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Alder (19 til 90 år; gjennomsnittsalder $65 \pm 12,5$) hadde ingen klinisk betydningsfull påvirkning av farmakokinetikken til zanubrutinib basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse (N=1291).

Pediatrisk populasjon

Ingen farmakokinetiske studier ble utført med zanubrutinib hos pasienter under 18 år.

Kjønn

Kjønn (872 menn og 419 kvinner) hadde ingen klinisk betydningsfull påvirkning av farmakokinetikken til zanubrutinib basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Rase

Rase (964 hvite, 237 asiatiske, 30 svarte, og 25 kategorisert som andre) hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til zanubrutinib basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Kroppsvekt

Kroppsvekt (36 til 149 kg, middelvekt $76,5 \pm 16,9$ kg) hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til zanubrutinib basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse (N=1291).

Nedsatt nyrefunksjon

Zanubrutinib gjennomgår minimal renal utskillelse. Basert på populasjons PK-analyse, hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $[CrCl] \geq 30$ ml/min, beregnet med Cockcroft-Gault) hadde ingen påvirkning på eksponeringen av zanubrutinib. Analysen var basert på 362 pasienter med

normal nyrefunksjon, 523 med lett nedsatt nyrefunksjon, 303 med moderat nedsatt nyrefunksjon, 11 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og en med ESRD. Effektene av alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) og dialyse på farmakokinetikken til zanubrutinib er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Total AUC av zanubrutinib økte med 11 % hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), 21 % hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og 60 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) i forhold til forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Ubundet AUC av zanubrutinib økte med 23 % hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), 43 % hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) og 194 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) i forhold til forsøkspersoner med normal leverfunksjon. En signifikant korrelasjon ble observert mellom Child-Pugh-score, baseline serumalbumin, baseline serum bilirubin og baseline protrombintid med ubundet zanubrutinib AUC.

In vitro-studier

CYP-enzym

Zanubrutinib er en svak induktor av CYP2B6 og CYP2C8. Zanubrutinib er ikke en induktor av CYP1A2.

Samtidig administrering med transportsubstrater /-hemmere

Zanubrutinib vil sannsynligvis være et substrat for P-gp. Zanubrutinib er ikke et substrat eller en hemmer av OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

Farmakodynamiske interaksjoner

En *in vitro*-studie viste at den potensielle farmakodynamiske interaksjonen mellom zanubrutinib og rituksimab er lav, og det er lite sannsynlig at zanubrutinib vil forstyrre den anti-CD20 antistoffinduserte antistoff-avhengig cellulære cytotoxiskitet (ADCC)-effekten.

In vitro-, *ex vivo*- og dyrestudier viste at zanubrutinib hadde ingen eller minimale effekter på blodplateaktivering, glykoproteinekspresjon og trombedannelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

De generelle toksikologiske profilene til zanubrutinib ble karakterisert oralt i Sprague-Dawley-rotter ved opptil 6 måneders behandlingsvarighet og hos beaglehunder ved opptil 9 måneders behandlingsvarighet.

I studier av gjentatt dosering med rotter ved opptil 6 måneders behandlingsvarighet, ble test substans relatert dødelighet registrert ved dosen 1000 mg/kg/dag (81x den kliniske AUC) med histopatologiske funn i mage-tarmkanalen. Andre funn ble hovedsakelig registrert i bukspyttkjertelen (atrofi, fibroplasi, blødninger og/eller inflammatorisk celleinfiltrasjon) ved dosene > 30 mg/kg/dag (3x den kliniske AUC), i huden rundt nesen/munnen/øynene (inflammatorisk celleinfiltrasjon, erosjon/sår) fra dosen på 300 mg/kg/dag (16 x den kliniske AUC), og i lungene (tilstedeværelse av alveolare makrofager) ved dosen 300 mg/kg/dag. Alle disse funnene ble fullstendig eller delvis reversert etter en 6 ukers tilfriskning, med unntak for funnene for bukspyttkjertelen, som ikke ble vurdert som klinisk relevante.

I repetisjonsdosestudier med hunder ved opptil 9 måneders behandlingsvarighet, ble relaterte funn hovedsakelig registrert i mage-tarmkanalen (myk/vannaktig/slimete avføring), hud (utslett, rød misfarging og fortykkelse/skalering 10 mg/kg/dag (3x den kliniske AUC) til 100 mg/kg/dag (18x den kliniske AUC)). Alle disse funnene ble fullstendig eller delvis reversert etter en 6 ukers tilfriskning.

Kreftfremkallende stoffer/gentoksisitet

Studier på kreftfremkallende stoffer har ikke blitt utført med zanubrutinib. Zanubrutinib var ikke mutagent i en undersøkelse av bakteriell mutagenisitet (Ames), var ikke klastogenisk i en undersøkelse av kromosomavvik i celler hos pattedyr (CHO), det var heller ikke klastogenisk i en *in vivo* beinmarg mikrokjerneundersøkelse på rotter.

Utviklings- og reproduksjonstoksisitet

En kombinert fertilitetsstudie på menn og kvinner og tidlig embryonal utvikling ble utført på rotter ved orale zanubrutinib-doser på 30, 100 og 300 mg/kg/dag. Ingen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner ble observert, men ved den høyeste testede dosen ble det observert morfologiske abnormaliteter i sædceller og økt tap etter implantasjon. Dosen på 100 mg/kg/dag er omtrent 13 ganger høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker.

Undersøkelser av embryo-foster utviklingstoksisitet ble utført hos både rotter og kaniner. Zanubrutinib ble gitt oralt til drektige rotter under organogeneseperioden med doser på 30, 75 og 150 mg/kg/dag. Misdannelser i hjertet (2- eller 3-kammer hjerter med forekomst på 0,3 %-1,5 %) ble observert ved alle dosenivåene i fravær av toksisitet hos moren. Dosen på 30 mg/kg/dag er omtrent 5 ganger høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker.

Administrasjon av zanubrutinib til drektige kaniner under organogeneseperioden ved 30, 70, og 150 mg/kg/dag resulterte i postimplantasjonstap ved høyeste dose. Dosen på 70 mg/kg er omtrent 25 ganger høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker og var forbundet med maternal toksisitet.

I en før og etter fødsel toksisitetsstudie ble zanubrutinib gitt oralt til rotter med doser på 30, 75 og 150 mg/kg/dag fra implantering til og med avvenning. Avkommet fra gruppene med middels og høy dose hadde redusert kroppsvekt før avvenning, og alle dosegrupper hadde negative okulære funn (f.eks. katarakt, utstikkende øye). Dosen på 30 mg/kg/dag er omtrent fem ganger høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat (E487)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)

Trykksverte

Skjellakk, glasur (E904)
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med barnesikker polypropylenlukking. Hver boks inneholder 120 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for avhending

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1576/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til produsenten som er ansvarlig av levering av gjeldende parti.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Effektstudier etter markedsføring (PAES): For ytterligere å bekrefte effekt og sikkerhet av zanubrutinib hos pasienter med R/R MSL, vil MAH sende inn den endelige studierapporten om effekt etter godkjenning (PAES): Studie BGB-3111-308: en global, multisenter, fase 3, åpen, randomisert studie av zanubrutinib pluss rituksimab vs. lenalidomid pluss rituksimab hos pasienter med residivert/refraktær marginalsonelymfom (NCT05100862).	Innen 4. kvartal 2028
Innehaver av markedsføringstillatelsen vil sende inn oppdatert effekt- (ORR, DoR, PFS) og sikkerhetsdata fra ROSEWOOD-studien (BGB-3111-212) som en forpliktelse etter markedsføringstillatelse.	Innen 2. kvartal 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BRUKINSA 80 mg harde kapsler
zanubrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 80 mg zanubrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1576/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

BRUKINSA

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BRUKINSA 80 mg harde kapsler
zanubrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 80 mg zanubrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard
120 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1576/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

BRUKINSA 80 mg harde kapsler zanubrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva BRUKINSA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BRUKINSA
3. Hvordan du bruker BRUKINSA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BRUKINSA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BRUKINSA er og hva det brukes mot

BRUKINSA er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet zanubrutinib. Det hører til en type legemidler som kalles proteinkinasehemmere. Dette legemidlet virker ved å blokkere Brutons tyrosinkinase, et protein i kroppen som hjelper kreftcellene med å vokse og overleve. Ved å blokkere dette proteinet bidrar BRUKINSA til å redusere antallet kreftceller og forsinker forverring av kreften.

BRUKINSA brukes til å behandle Waldenströms makroglobulinemi (også kjent som lymfoplasmacytisk lymfom), en kreft som påvirker en type hvit blodcelle kalt B-lymfocytter som lager for mye av et protein kalt IgM.

Dette legemidlet brukes når sykdommen har kommet tilbake, eller behandlingen ikke har virket eller hos pasienter som ikke kan ta cellegiftbehandling sammen med et antistoff.

BRUKINSA brukes også til å behandle marginalsonelymfom. Dette er en type kreft som også påvirker B-lymfocytter eller B-celler. Ved marginalsonelymfom formerer de unormale B-cellene seg for raskt og lever for lenge. Dette kan føre til utvidelse av organer som er en del av kroppens naturlige forsvar som lymfeknute og milt. De unormale B-cellene kan også påvirke ulike organer, som magesekk, spyttkjertel, skjoldbruskkjertel, øyne, lunger, benmarg og blod. Pasienter kan oppleve feber, vekttap, tretthet og nattesvette, men også symptomer som avhenger av hvor lymfomet utvikler seg. Dette legemidlet brukes når sykdommen har kommet tilbake, eller behandlingen ikke har virket.

BRUKINSA brukes også til å behandle kronisk lymfatisk leukemi (KLL), en annen type kreft som påvirker B-celler som involverer lymfeknutene. Dette legemidlet brukes hos pasienter som ikke tidligere er blitt behandlet for KLL eller når sykdommen har kommet tilbake eller ikke har respondert på tidligere behandling.

BRUKINSA brukes også til å behandle follikulært lymfom (FL). FL er en saktevoksende kreft som påvirker B-lymfocytene. Når du har FL har du for mange av disse B-lymfocytene i lymfeknuter, milt

og benmarg. BRUKINSA tas sammen med et annet legemiddel kalt obinutuzumab når sykdommen har kommet tilbake eller når tidligere brukte legemidler ikke har vært effektive.

2. Hva du må vite før du bruker BRUKINSA

Ikke bruk BRUKINSA

- dersom du er allergisk overfor zanubrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker BRUKINSA:

- hvis du har hatt uvanlige blåmerker eller blødning, eller bruker legemidler eller kosttilskudd som øker risikoen for blødning (se avsnitt "**Andre legemidler og BRUKINSA**"). Hvis du nylig har hatt en operasjon eller planlegger å ha en operasjon, kan legen be deg om å slutte å ta BRUKINSA i en kort periode (3 til 7 dager) før og etter operasjonen eller tannprosedyren
- hvis du har ujevn hjerterytme eller tidligere har hatt ujevn hjerterytme eller alvorlig hjertefeil, eller hvis du opplever noe av følgende: kortpustethet, svakhet, svimmelhet, ørhet, besvimmelssfølelse, brystmerter eller hovne ben
- hvis du noen gang har fått beskjed om at du har en høyere risiko for infeksjoner. Du kan oppleve virus-, bakterie- eller soppinfeksjoner under behandling med BRUKINSA med følgende mulige symptomer: feber, frysninger, svakhet, forvirring, smerter i kroppen, forkjølelse- eller influensasymptomer, føle deg trøtt eller kortpustet, gulfarging av huden eller øynene (gulsott).
- hvis du har hatt eller kan ha hepatitt B. Dette er fordi BRUKINSA kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen. Pasientene vil sjekkes nøye av legen for tegn på denne infeksjonen før behandlingen starter
- hvis du har lever- eller nyreproblemer
- hvis du nylig har hatt en operasjon, spesielt hvis det kan påvirke hvordan du absorberer mat eller legemidler fra magen og tarmene
- hvis du nylig hadde lave antall røde blodceller, infeksjonsbekjempende celler eller blodplater i blodet
- hvis du har hatt andre karsinomer tidligere, inkludert hudkreft (f.eks. basalcellekarsinom eller plateepitelkarsinom. Bruk solkrem

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet.

Prøver og kontroller før og under behandling

Laboratorieprøver kan vise lymfocytose, en økning i hvite blodceller («lymfocytter») i blodet i løpet av de første behandlingsukene. Dette er forventet og kan vare i noen få måneder. Dette betyr ikke nødvendigvis at blodkreften forverrer seg. Legen vil sjekke blodstatus før og under behandlingen og i sjeldne tilfeller vil legen kanskje gi deg et annet legemiddel. Snakk med legen om hva prøveresultatene dine betyr.

Tumorlysesyndrom (TLS): Uvanlige nivåer av kjemikalier i blodet forårsaket av den raske nedbrytingen av kreftceller har skjedd under kreftbehandling og til og med noen ganger også uten behandling. Dette kan føre til endringer i nyrefunksjon, unormal hjerterytme eller krampeanfall. Legen din eller annet helsepersonell kan ta blodprøver for å sjekke for TLS.

Barn og ungdom

BRUKINSA skal ikke brukes hos barn og ungdom, fordi det er usannsynlig at det virker.

Andre legemidler og BRUKINSA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd. Dette er fordi BRUKINSA kan påvirke måten enkelte legemidler virker. Noen legemidler kan også påvirke måten BRUKINSA virker.

BRUKINSA kan gjøre at du blør lettere. Dette betyr at du må fortelle legen om du tar andre legemidler som øker risikoen for blødning. Dette inkluderer legemidler som:

- acetylsalisylsyre (aspirin) og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) som f.eks. ibuprofen og naproksen
- blodfortynnende (antikoagulantia) som warfarin, heparin og andre legemidler for behandling eller forebygging av blodpropp
- kosttilskudd som kan øke risikoen for blødning, som f.eks. fiskeolje, vitamin E eller linfrø.

Dersom noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar BRUKINSA.

Fortell også legen din dersom du tar noen av følgende legemidler - Effekten av BRUKINSA eller andre legemidler kan påvirkes hvis du tar BRUKINSA sammen med noen av følgende legemidler:

- antibiotika for å behandle bakterieinfeksjoner – ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, nafcillin eller rifampicin
- legemidler mot soppinfeksjoner – flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- legemidler mot hiv-infeksjon – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- legemiddel for å forhindre kvalme og oppkast etter cellegift - aprepitant
- legemidler mot depresjon – fluvoksamin, johannesurt
- legemiddel som kalles kinasehemmere for behandling av andre kreftformer – imatinib
- legemidler mot høyt blodtrykk eller brystmerter – bosentan, diltiazem, verapamil
- hjertelegemidler/antiarytmika – digoksin, dronedaron, kinidin
- legemidler for å forhindre anfall, for å behandle epilepsi eller for å behandle en smertefull tilstand i ansiktet kalt trigeminusneuralgi – karbamazepin, mefenytoin, fenytoin
- legemidler mot migrene og klasehodepine – dihydroergotamin, ergotamin
- legemiddel mot ekstrem søvnighet og andre søvnproblemer – modafinil
- legemiddel mot psykose og Tourettes syndrom – pimozid
- legemidler for anestesi – alfentanil, fentanyl
- legemidler som kalles immunsuppressive midler – ciklosporin, sirolimus, takrolimus

BRUKINSA med mat

Grapefrukt eller Sevilla-appelsiner (bitre appelsiner) bør spises med forsiktighet rundt den tiden du tar BRUKINSA. Dette er fordi de kan øke mengden BRUKINSA i blodet ditt.

Graviditet og amming

Du må ikke bli gravid mens du bruker dette legemidlet. BRUKINSA skal ikke brukes under graviditet. Det er ukjent om BRUKINSA vil skade ditt ufødte barn.

Kvinner i fertil alder må bruke en svært sikker prevensjonsmetode under og minst én måned etter de får BRUKINSA for å unngå å bli gravid under behandlingen med BRUKINSA. Hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler, slik som p-piller eller implantat (p-stav), må en barriereprevensjonsmetode (f.eks. kondom) også brukes.

- Informer legen øyeblikkelig hvis du blir gravid.
- Du må ikke amme mens du tar dette legemidlet. BRUKINSA kan overføres til morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trøtt etter å ha tatt BRUKINSA, og dette kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

BRUKINSA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt»

3. Hvordan du bruker BRUKINSA

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 320 mg (4 kapsler) per dag, *enten* som 4 kapsler én gang daglig *eller* 2 kapsler om morgenen og 2 kapsler om kvelden.

Legen kan justere dosen.

Ta kapslene oralt (gjennom munnen) med et glass vann, med mat eller mellom måltider.

Ta kapslene omtrent samme tid hver dag.

Svelg kapslene hele. Ikke åpne, dele eller tygge dem.

Dersom du tar for mye av BRUKINSA

Hvis du tar mer BRUKINSA enn du skal, snakk straks med lege. Ta med deg kapselpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta BRUKINSA

Hvis du glemmer en dose, ta den ved neste planlagte tid og gå tilbake til normal plan. Hvis du tar BRUKINSA én gang daglig, ta neste dose dagen etter. Hvis du tar legemidlet to ganger om dagen, om morgenen og om kvelden, og du har glemt å ta den om morgenen, ta neste dose om kvelden. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel. Hvis du er usikker, snakk med legen din, apoteket eller sykepleieren om når du skal ta din neste dose.

Dersom du avbryter behandling med BRUKINSA

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet med mindre legen ber deg om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avslutt bruken av BRUKINSA og snakk med lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

- kløende, kulete utslett, pustevansker, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller hals – du kan ha en allergisk reaksjon på legemidlet.

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlig (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- feber, frysninger, verking i kroppen, tretthet, forkjølelse eller influensasymptomer, kortpustethet, hyppig og smertefull vannlating – dette kan være tegn på en infeksjon (virus,

- bakterie eller sopp). Disse kan inkludere infeksjoner i nesen, bihule eller hals (øvre luftveisinfeksjon), lungebetennelse eller urinveier
- blåmerker eller økt tendens til blåmerker; bloduttredelser
- blødning
- muskel- og beinsmerter
- hudutslett
- infeksjon i lungene (nedre luftveisinfeksjon)
- Svimmelhet
- diaré; legen kan finne det nødvendig å gi deg en væske- og salterstatning eller et annet legemiddel
- hoste
- utmattelse (fatigue)
- høyt blodtrykk
- forstoppelse
- blod i urinen
- blodprøver som viser et redusert antall blodceller. Legen bør ta blodprøver under behandling med BRUKINSA for å sjekke antall blodceller.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hevelse i hender, ankler eller føtter små blodflekker under huden
- hurtig puls, hopper over hjerteslag, svak eller ujevn puls, svimmelhet, kortpustethet, brystmerter (symptomer på hjerterytmeforstyrrelser)
- svakhet
- lavt antall hvite blodceller med feber (febril nøyropeni)

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- reaktivering av hepatitt B (om du har hatt hepatitt B kan den komme tilbake)
- blødninger i tarm (blod i avføring)
- uvanlige nivåer av kjemikalier i blodet forårsaket av den raske nedbrytningen av kreftceller har skjedd under kreftbehandling og noen ganger også uten behandling (tumorlysesyndrom)

Ikke kjent:

- Rødhet og hudavfall over et stort område av kroppen, som kan være kløende eller smertefullt (eksfoliativ dermatitt generalisert)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BRUKINSA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BRUKINSA

- Virkestoffet er zanubrutinib. Hver harde kapsel inneholder 80 mg zanubrutinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - kapselinnhold: mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSKarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat (E487), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (se avsnitt 2 «BRUKINSA inneholder natrium»).
 - kapselskall: gelatin og titandioksid (E171)
 - trykksverte: skjellakkglans (E904), svart jernoksid (E172) og propylenglykol (E1520).

Hvordan BRUKINSA ser ut og innholdet i pakningen

BRUKINSA er en hvit til off-white hard kapsel merket med "ZANU 80" med svart blekk på én side. Kapslene leveres i en plastboks med en barnesikret lukkeanordning.

Hver boks inneholder 120 harde kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
BeiGene Belgium SRL
Tél/Tel: 0800 774 047

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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
Τηλ: +30 214 444 9670

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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
Puh/Tel: 0200 810 337

United Kingdom (Northern Ireland)
BeiGene UK Ltd
Tel: 0800 917 6799

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.