

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BRUKINSA 80 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține zanubrutinib 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulă opacă albă până la aproape albă cu lungimea de 22 mm, având textul „ZANU 80” înscris pe o parte și înscris pe cealaltă parte cu cerneală neagră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie.

BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom al zonei marginale (LZM) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară anti-CD20.

BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC).

BRUKINSA în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) refractar sau recidivat cărora li s-au administrat cel puțin două terapii sistemice anterioare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg. Doza zilnică poate fi luată fie o dată pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg). Tratamentul cu Brukinsa trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

BRUKINSA în asociere cu obinutuzumab

Zanubrutinib trebuie administrat pe cale orală înainte de perfuzia cu obinutuzumab. Doza recomandată este obinutuzumab 1000 mg intravenos în Zilele 1, 8 și 15 ale Ciclului 1 și în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, de la Ciclurile 2 până la 6. La discreția medicului, obinutuzumab poate fi administrat 100 mg în Ziua 1 și 900 mg în Ziua 2 a Ciclului 1 în loc de 1000 mg în Ziua 1 a Ciclului 1. Se poate prescrie obinutuzumab de întreținere (o perfuzie la fiecare două luni timp de până la doi ani). Consultați RCP-ul obinutuzumab pentru informații suplimentare cu privire la dozare, inclusiv premedicația înainte de fiecare perfuzie

Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Modificările recomandate ale dozei de zanubrutinib în cazul apariției unor reacții adverse de gradul 3 sau mai mare sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacții adverse

Reacție adversă	Manifestare a reacției adverse	Modificarea dozei (doza inițială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)
Toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 Neutropenie febrilă de gradul 3 Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă Neutropenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive) Trombocitopenie de gradul 4 (durată >10 zile consecutive)	Prima	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi
	A doua	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 160 mg o dată pe zi sau 80 mg de două ori pe zi
	A treia	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 80 mg o dată pe zi
	A patra	Se va întrerupe administrarea BRUKINSA

Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar acești pacienți trebuie să ia BRUKINSA în continuare.

Pentru modificarea dozei de obinutuzumab pentru reacții adverse, consultați RCP-ul obinutuzumab.

Modificări ale dozei în cazul tratamentului concomitent

Modificarea dozei în cazul utilizării concomitente de inhibitori sau inductori ai CYP3A (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2):

Tabelul 2: Modificări recomandate ale dozei în cazul administrării concomitente cu alte medicamente

CYP3A	Medicament administrat concomitent	Doză recomandată
Inhibare	Inhibitor puternic al CYP3A (de exemplu, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg o dată pe zi

CYP3A	Medicament administrat concomitent	Doză recomandată
	Inhibitor moderat al CYP3A (de exemplu, eritromicină, ciprofloxacina, diltiazem, dronedaronă, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, suc de grepfrut, portocale de Sevilla)	80 mg de două ori pe zi
Inducere	Inductor puternic al CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampină, sunătoare) Inductor moderat al CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină)	A se evita utilizarea concomitentă; A se lua în considerare agenți alternativi cu o inducere mai slabă a CYP3A

Doză omisă

Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză uitată. Dacă o doză nu este administrată la ora programată, următoarea doză trebuie administrată conform programului normal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) ($n=12$) sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} < 30$ ml/minut) sau dializați trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor reacții adverse (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au fost tratați în studiile clinice cu BRUKINSA. Doza recomandată de BRUKINSA pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este de 80 mg de două ori pe zi, pe cale orală. Siguranța BRUKINSA nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Acești pacienți vor fi monitorizați îndeaproape pentru evenimente adverse determinate de BRUKINSA (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

BRUKINSA se administrează oral. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită capsulele întregi, împreună cu apă, și să nu deschidă, spargă sau mestecă capsulele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragie

La pacienții tratați cu BRUKINSA au avut loc evenimente hemoragice grave și letale. S-au raportat la pacienți evenimente hemoragice de gradul 3 sau mai mare, inclusiv hemoragie intracraniană și gastrointestinală, hematurie și hemotorax (vezi pct. 4.8). La pacienții cu neoplazii hematologice au avut loc evenimente hemoragice de orice grad, incluzând purpura și peteșiile. Mecanismul evenimentelor hemoragice nu este bine înțeles.

BRUKINSA poate crește riscul de hemoragie la pacienții cărora li se administrează tratamente antiplachetare sau anticoagulante, motiv pentru care acești pacienți trebuie monitorizați pentru semne de sângerare. Modificarea dozei poate fi necesară pentru reacțiile adverse de gradul 3 sau mai mare, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2). Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie să se administreze concomitent cu BRUKINSA. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor semne și simptome de sângerare și trebuie să li se monitorizeze numărul de globule sangvine. Se vor lua în considerare riscurile și beneficiile administrării unui anticoagulant sau antiplachetar concomitent cu BRUKINSA. Se va lua în considerare raportul beneficiu-risc al reținerii zanubrutinibului timp de 3 până la 7 zile înainte și după intervenția chirurgicală, în funcție de tipul de intervenție chirurgicală și de riscul de sângerare.

Infecții

La pacienții tratați cu BRUKINSA au apărut infecții letale și neletale (inclusiv infecții bacteriene, virale, fungice sau sepsis) și infecții oportuniste (de exemplu, infecții cu herpes viral, criptococice, cu *aspergillus* și *pneumocystis jiroveci*). La pacienți au apărut infecții de gradul 3 sau mai mare (vezi pct. 4.8). Cea mai frecventă infecție de gradul 3 sau mai mare a fost pneumonia. S-au produs și infecții cauzate de reactivarea virusului hepatitic B (VHB). Înainte de începerea tratamentului cu BRUKINSA, trebuie să se stabilească statusul VHB al pacienților. Se recomandă consultarea cu un medic specializat în bolile ficatului pentru pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru VHB sau prezintă serologie pozitivă pentru hepatita B, înainte de începerea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați și tratați conform standardelor medicale pentru prevenirea reactivării hepatitei B. Se va lua în considerare profilaxia conform standardului de îngrijire la pacienții cu risc crescut de infecții. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și vor fi tratați corespunzător.

Citopenii

S-au raportat citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie pe baza determinărilor de laborator la pacienții tratați cu BRUKINSA (vezi pct. 4.8). Monitorizați numărul de globule sangvine lunare în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2)

Al doilea cancer primar

La pacienții tratați cu BRUKINSA au apărut cazuri de un al doilea cancer primar, inclusiv carcinom non-cutanat. Cel mai frecvent tip de al doilea cancer primar a fost cancerul de piele (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase al pielii). Recomandați pacienților să utilizeze protecție solară.

Fibrilație atrială și flutter atrial

La pacienții tratați cu BRUKINSA au apărut fibrilație atrială și flutter atrial, în special la pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și vârstnici (≥ 65 de ani). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de fibrilație atrială și flutter atrial și tratați corespunzător.

Sindrom de liză tumorală

În cazul monoterapiei cu zanubrutinib s-a raportat mai puțin frecvent sindrom de liză tumorală, în special la pacienții care au fost tratați pentru leucemie limfocitară cronică (LLC). Trebuie evaluate

riscurile relevante (de exemplu încărcătura tumorală mare sau valoarea serică a acidului uric) și trebuie luate măsurile de precauție adecvate. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape și tratați după caz.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficientă cât timp iau Brukinsa (vezi pct. 4.6).

BRUKINSA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Zanubrutinibul este metabolizat în principal de enzima 3A a citocromului P450 (CYP3A).

Agenti care pot crește concentrațiile plasmatice ale zanubrutinibului

Administrarea concomitentă de BRUKINSA și medicamente care inhibă puternic sau moderat CYP3A poate crește expunerea la zanubrutinib.

Inhibitori puternici ai CYP3A

Administrarea concomitentă de doze multiple de itraconazol (inhibitor puternic al CYP3A) la voluntari sănătoși a crescut C_{max} a zanubrutinibului de 2,6 ori și ASC de 3,8 ori. Administrarea concomitentă de doze multiple de inhibitori puternici ai CYP3A voriconazol și claritromicină la pacienți cu malignități ale celulei B au avut ca rezultat creșterea expunerilor la zanubrutinib de 3,30 ori și de 1,92 ori pentru ASC_{0-24h} cu doză normalizată și respectiv de 3,29 ori și de 2,01 ori pentru C_{max} cu doză normalizată.

Dacă un inhibitor puternic al CYP3A trebuie utilizat (de exemplu, posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromicină, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), reduceți doza de BRUKINSA la 80 mg (o capsulă) pe durata administrării inhibitorului. Monitorizați atent pacientul pentru toxicitate și respectați îndrumările privind modificarea dozei, după cum este necesar (vezi pct. 4.2).

Inhibitori moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă de doze multiple de inhibitori moderați ai CYP3A fluconazol și diltiazem la pacienți cu malignități ale celulei B au avut ca rezultat creșterea expunerilor la zanubrutinib de 1,88 ori și de 1,62 ori pentru ASC_{0-24h} cu doză normalizată și respectiv de 1,81 ori și de 1,62 ori pentru C_{max} cu doză normalizată.

Dacă un inhibitor moderat al CYP3A trebuie utilizat (de exemplu, eritromicină, ciprofloxacină, diltiazem, dronedaronă, fluconazol, cerapamil, aprepitant, imatinib, suc de grepfrut, portocale roșii), reduceți doza de BRUKINSA la 160 mg (două capsule) pe durata administrării inhibitorului. Monitorizați atent pacientul pentru toxicitate și respectați îndrumările privind modificarea dozei, după cum este necesar (vezi pct. 4.2).

Inhibitori slabi ai CYP3A

Simulările care au folosit condiții de repaus alimentar au sugerat că inhibitorii slabi ai CYP3A (de exemplu, ciclosporină și fluvoxamină) pot crește valoarea ASC a zanubrutinibului de <1,5 ori. Nu este necesară ajustarea dozei în asociere cu inhibitori slabi. Monitorizați atent pacientul pentru toxicitate și respectați îndrumările privind modificarea dozei, după cum este necesar.

Grepfrutul și portocalele roșii trebuie utilizate cu prudență în timpul tratamentului cu BRUKINSA, întrucât acestea conțin inhibitori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.2).

Agenti care pot scădea concentrațiile plasmatice ale zanubrutinibului

Utilizarea concomitentă a zanubrutinibului și a unor inductori puternici sau moderați ai CYP3A poate scădea concentrațiile plasmatice ale zanubrutinibului.

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de doze multiple de rifampină (inductor puternic al CYP3A) a scăzut C_{max} a zanubrutinibului cu 92% și ASC cu 93% la subiecții sănătoși. Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampină, sunătoare) și inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină) trebuie evitată (vezi pct. 4.2). Administrarea concomitentă de doze multiple de rifabutină (inductor moderat al CYP3A) a scăzut C_{max} a zanubrutinibului cu 48% și ASC cu 44% la subiecții sănătoși. Inductorii slabi ai CYP3A pot fi utilizați cu prudență în timpul tratamentului cu BRUKINSA.

Medicamente care scad aciditatea gastrică

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica zanubrutinibului la administrarea concomitentă cu medicamente care scad aciditatea gastrică (inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H2).

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de zanubrutinib

Zanubrutinib este un inductor slab al CYP3A și CYP2C19. Administrarea concomitentă cu zanubrutinib poate scădea concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente cu rol de substrat.

Substraturile CYP3A

Administrarea concomitentă de doze multiple de zanubrutinib a scăzut C_{max} a midazolamului (substrat CYP3A) cu 30% și ASC cu 47%. Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate prin CYP3A (de exemplu, alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimoziidă, quinidină, sirolimus și tacrolimus) trebuie utilizate cu prudență, întrucât zanubrutinibul poate crește expunerile plasmatice ale acestor medicamente.

Substraturile CYP2C19

Administrarea concomitentă de doze multiple de zanubrutinib a scăzut C_{max} a omeprazolului (substrat CYP2C19) cu 20% și ASC cu 36%. Medicamentele cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate prin CYP3A (de exemplu, S-mefenitoină) trebuie utilizate cu prudență, întrucât zanubrutinibul poate crește expunerile plasmatice ale acestor medicamente.

Alte substraturi ale enzimelor CYP

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica S-warfarinei (substrat CYP2C9) în cazul administrării concomitente cu zanubrutinib.

Administrarea concomitentă împreună cu substraturi/inhibitori ai transportului

Administrarea concomitentă de doze multiple de zanubrutinib a crescut C_{max} a digoxinei (substrat P-gp) cu 34% și ASC cu 11%. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinibului (substrat BCRP) la administrarea concomitentă cu zanubrutinib.

Administrarea concomitentă cu substraturi orale ale P-gp cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină) trebuie făcută cu prudență, întrucât zanubrutinibul poate crește concentrațiile acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Pe baza rezultatelor din studiile la animale, BRUKINSA poate provoca vătămarea fătului atunci când este administrat femeilor gravide (vezi pct. 5.3). Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu BRUKINSA și timp de până la 1 lună după finalizarea tratamentului. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu BRUKINSA și timp de până la 1 lună după oprirea tratamentului. În prezent nu se cunoaște dacă zanubrutinibul reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină pentru femeile cu potențial fertil, înainte de inițierea tratamentului.

Sarcina

BRUKINSA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Datele provenite din utilizarea BRUKINSA la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă zanubrutinibul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman și nu au fost desfășurate studii non-clinice. Un risc pentru sugarul alăptat nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Brukinsa.

Fertilitatea

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității masculilor sau a femelelor la șobolan, însă au fost observate anomalii morfologice ale spermei și creșterea pierderilor post-implantare la 300 mg/kg/zi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brukina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți care utilizează BRUKINSA s-au raportat fatigabilitate, amețeală și astenie și acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Monoterapie cu zanubrutinib

Reacțiile adverse ale monoterapiei cu zanubrutinib care au apărut cel mai frecvent ($\geq 20\%$) au fost infecția tractului respirator superior[§] (36%), învinetirea[§] (32%), hemoragia/hematomul[§] (30%), neutropenia[§] (30%), durerea musculo-scheletică[§] (27%), erupția cutanată[§] (25%), pneumonia[§] (24%), diareea[§] (21%) și tusea[§] (21%) (Tabelul 3).

Reacțiile adverse ale monoterapiei cu zanubrutinib de gradul 3 sau mai mare cele mai frecvente ($>3\%$) au fost neutropenia[§] (21%), pneumonia[§] (14%), hipertensiunea arterială[§] (8%), trombocitopenia[§] (6%), anemia (6%) și hemoragia/hematomul[§] (4%).

Dintre cei 1 550 de pacienți tratați cu zanubrutinib, 4,8% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Reacția adversă care a dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului a fost pneumonia^s (2,6%). Reacții adverse care au dus la reducerea dozei au apărut la 5,0% dintre pacienți.

Zanubrutinib în asociere cu obinutuzumab

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) ale zanubrutinibului în asociere cu obinutuzumab au fost trombocitopenia^s (37%), neutropenia^s (31%) și oboseala^s (27%) (Tabelul 4).

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau mai mare ($>3\%$) ale zanubrutinibului în asociere cu obinutuzumab au fost neutropenia^s (25%), trombocitopenia^s (16%), pneumonia^s (15%) și anemia (5%).

Din cei 143 de pacienți tratați cu zanubrutinib în asociere cu obinutuzumab, 4,9% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Cea mai frecventă reacție adversă care a dus la întreruperea tratamentului a fost pneumonia^s (4,2%). Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei au apărut la 7,0% dintre pacienți.

Scăderea numărului de trombocite[†] (pe baza valorilor de laborator) a fost observată la 65% (toate gradele) și 12% (gradul 3 sau 4) dintre pacienții care au primit zanubrutinib în asociere cu obinutuzumab, comparativ cu 43% (toate gradele) și 11% (gradul 3 sau 4) la pacienții cărora li se administrează obinutuzumab. Scăderea numărului de trombocite de toate gradele și gradul 3 sau 4 a fost raportată pentru 39% și 7,8% dintre pacienții care au primit zanubrutinib în monoterapie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță se bazează pe date cumulate de la 1 550 de pacienți cu tumori cu celule B, inclusiv pacienți cu leucemie limfocitară cronică (N = 938), macroglobulinemie Waldenström (N = 249), limfom cu celule în mantă (N = 140), limfom al zonei marginale (N = 93), limfom folicular (N = 59) și alte tipuri de neoplazii cu celule B (N = 71), tratate cu BRUKINSA în studii clinice cu o durată mediană a expunerii de 34,41 luni.

Profilul de siguranță pentru zanubrutinib în asociere cu obinutuzumab se bazează pe datele studiului ROSEWOOD efectuat la 143 de pacienți cu LF tratați cu BRUKINSA în asociere cu obinutuzumab, cu o durată medie de expunere de 12,35 luni.

Reacțiile adverse la pacienții tratați cu BRUKINSA în asociere cu obinutuzumab în monoterapie pentru tumori cu celule B sunt enumerate în Tabelul 3, respectiv Tabelul 4 pe aparate, sisteme și organe și categorii de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse ale zanubrutinibului în monoterapie raportate în studiile clinice la pacienții cu tumori cu celule B (n=1550)

Aparate, sisteme și organe MedDRA	Termeni MedDRA	Toate gradele*(%)	Grad 3 sau mai mare (%)
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare ^s	Foarte frecvente (36)	2
	Pneumonie ^{s#}	Foarte frecvente (24)	14
	Pneumonie	Foarte frecvente (15)	8
	Infecție a căilor respiratorii inferioare	Frecvente (5)	<1

	Infecție de tract urinar	Foarte frecvente (14)	2
	Bronșită	Frecvente (4)	<1
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (<1)	<1
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [§]	Foarte frecvente (30)	21
	Neutropenie febrilă	Frecvente (2)	2
	Trombocitopenie [§]	Foarte frecvente (18)	6
	Anemie [§]	Foarte frecvente (16)	6
Tulburare a sistemului nervos	Amețeală [§]	Foarte frecvente (12)	<1
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială și flutter atrial	Frecvente (5)	2
Tulburări vasculare	Învinețire [§]	Foarte frecvente (32)	<1
	Contuzie	Foarte frecvente (20)	0
	Peteșii	Frecvente (7)	<1
	Purpură	Frecvente (5)	<1
	Echimoză	Frecvente (3)	<1
	Hemoragie/Hematom [§] #	Foarte frecvente (30)	3
	Hematurie	Foarte frecvente (11)	<1
	Epistaxis	Frecvente (8)	<1
	Hemoragie gastrointestinală	Mai puțin frecvente (<1)	<1
	Hipertensiune arterială [§]	Foarte frecvente (17)	8
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (21)	2
	Constipație	Foarte frecvente (14)	<1
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată [§]	Foarte frecvente (25)	<1
	Prurit	Frecvente (8)	<1
	Dermatită exfoliativă generalizată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [§]	Foarte frecvente (27)	2
	Artralgie	Foarte frecvente (15)	<1
	Dureri de spate	Foarte frecvente (12)	<1
Tulburări generale și reacții la locul de administrare	Fatigabilitate [§]	Foarte frecvente (18)	1
	Fatigabilitate	Foarte frecvente (14)	1
	Astenie	Frecvente (4)	<1
	Edem periferic	Frecvente (9)	<1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse [§]	Foarte frecvente (21)	<1
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală ^{§#}	Mai puțin frecvente (<1)	<1
Investigații diagnostice	Scădere a numărului absolut de neutrofile ^{†±}	Foarte frecvente (52)	22
	Scădere a numărului de trombocite ^{†±}	Foarte frecvente (39)	8
	Scădere a	Foarte frecvente (26)	4

	hemoglobinei ^{†±}		
--	----------------------------	--	--

* Gradele au fost evaluate pe baza Criteriilor de terminologie comună ale Institutului Național de Cancer pentru evenimente adverse (NCI-CTCAE) versiunea 4.03.

[†] Pe baza determinărilor de laborator.

[±] Procentele se bazează pe numărul de pacienți pentru care sunt disponibile evaluări de la momentul inițial și cel puțin o evaluare ulterioară momentului inițial.

[§] Include mai multe termeni de reacție adversă.

Include evenimentele cu rezultat letal.

Tabelul 4: Reacții adverse ale zanubrutinibului în asociere cu obinutuzumab raportate în studiul ROSEWOOD (BGB-3111-212) la pacienții cu limfom folicular (n=143)

Aparate, sisteme și organe MedDRA	Termeni MedDRA		
		Toate gradele* (%)	Grad ≥3 (%)
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare [§]	Foarte frecvente (14)	<1
	Pneumonie ^{§#}	Foarte frecvente (20)	15
	Pneumonie	Foarte frecvente (13)	11
	Infecție a căilor respiratorii inferioare	Frecvente (4)	<1
	Infecție de tract urinar [§]	Frecvente (10)	2
	Bronșită	Frecvente (2)	0
Tulburări hematologice și limfatice	Thrombocitopenie [§]	Foarte frecvente (37)	16
	Neutropenie [§]	Foarte frecvente (31)	25
	Anemie [§]	Foarte frecvente (12)	5
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală [§]	Frecvente (4)	0
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială și flutter atrial [§]	Frecvente (3)	1
Tulburări vasculare	Hemoragie/hematom [§]	Foarte frecvente (16)	<1
	Epistaxis	Frecvente (5)	0
	Hematurie	Frecvente (<1)	0
	Învinețire [§]	Foarte frecvente (15)	0
	Contuzie	Foarte frecvente (8)	0
	Peteșii	Frecvente (6)	0
	Purpură	Frecvente (2)	0
	Echimoză	Frecvente (1)	0
	Hipertensiune arterială [§]	Frecvente (4)	<1
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (19)	3
	Constipație	Foarte frecvente (13)	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată [§]	Foarte frecvente (10)	0

	Prurit	Frecvente (7)	0
	Dermatită exfoliativă generalizată	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [§]	Foarte frecvente (18)	2
	Dureri de spate	Foarte frecvente (11)	<1
	Artralgie	Frecvente (4)	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate [§]	Foarte frecvente (27)	1
	Fatigabilitate	Foarte frecvente (15)	0
	Astenie	Frecvente (12)	<1
	Edem periferic	Frecvente (2)	0
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse [§]	Foarte frecvente (13)	0
Investigații diagnostice^{†±}	Scădere a numărului de trombocite ^{†±}	Foarte frecvente (65)	12
	Scădere a numărului de neutrofile ^{†±}	Foarte frecvente (48)	18
	Scădere a hemoglobinei ^{†±}	Foarte frecvente (31)	<1

* Evenimentele adverse au fost evaluate de către Institutului Național de Cancer pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (NCI-CTCAE) versiunea 5.0.

[†] Pe baza determinărilor de laborator.

[§] Include mai mulți termeni de reacție adversă.

Include evenimentele cu rezultat letal.

[±] Procentele se bazează pe numărul de pacienți pentru care sunt disponibile evaluări de la momentul inițial și cel puțin o evaluare ulterioară momentului inițial.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre cei 1550 pacienți tratați cu BRUKINSA în monoterapie, 61,3% au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau mai mare a fost ușor mai mare la pacienții vârstnici tratați cu zanubrutinib (69,6% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 comparativ cu 62,7% dintre pacienții cu vârsta <65 ani). Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește siguranța între pacienții ≥ 65 ani și mai tineri.

Din cei 143 de pacienți tratați cu BRUKINSA în asociere cu obinutuzumab, 42,0% au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Incidența evenimentelor adverse de gradul 3 sau mai mare a fost ușor mai mare la pacienții vârstnici tratați cu zanubrutinib în asociere cu obinutuzumab (70,0% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 comparativ cu 62,7% dintre pacienții cu vârsta <65 de ani). Nu au fost observate diferențe relevante clinic în ceea ce privește siguranța între pacienții ≥ 65 ani și mai tineri.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).*

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru BRUKINSA. Pacienții la care apare supradozaj trebuie monitorizați atent și trebuie să li se administreze tratament de susținere adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai tirozin-kinazei Bruton, codul ATC: L01EL03.

Mecanism de acțiune

Zanubrutinibul este un inhibitor al tirozin-kinazei Bruton (BTK). Zanubrutinibul formează o legătură covalentă cu un reziduu de cisteină din situsul activ al BTK, ceea ce duce la inhibarea activității BTK. BTK este o moleculă de semnalizare a receptorului antigenului celulelor B (BCR) și a căilor receptorilor pentru citokine. În celulele B, semnalizarea BTK are ca rezultat activarea căilor necesare pentru proliferarea, traficul, chemotaxisul și adeziunea celulelor B.

Efecte farmacodinamice

Ocuparea BTK în FCBF și biopsiile ganglionilor limfatici

Gradul mediu de ocupare a BTK în stare de echilibru în celulele mononucleare din sângele periferic a fost menținută la 100% pe parcursul a 24 de ore la o doză zilnică totală de 320 mg la pacienții cu tumori cu celule B. Gradul mediu de ocupare a BTK în stare de echilibru în ganglionii limfatici a fost de 94% până la 100% după doza recomandată.

Efectul asupra intervalului QT/QTc și a electrofiziologiei cardiace

La dozele recomandate (320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi), nu au existat efecte relevante clinic asupra intervalului QTc. La o doză unică de 1,5 ori doza maximă recomandată (480 mg), zanubrutinibul nu a prelungit intervalul QT într-o măsură relevantă clinic (și anume cu ≥ 10 msec).

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu macroglobulinemie Waldenström (MW)

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA în MW au fost evaluate într-un studiu randomizat, în regim deschis, multicentric, de comparare a zanubrutinibului și ibrutinibului (studiul ASPEN, BGB-3111-302) la pacienții care nu fuseseră tratați anterior cu inhibitor BTK. Pacienții eligibili au avut vârsta de cel puțin 18 ani și un diagnostic histologic clinic și clar de MW recidivantă/refractară sau au fost neexpuși la tratament, atunci când au fost considerați neadecvați pentru schemele chimioterapice standard de către medicul curant. Pacienții trebuiau să îndeplinească cel puțin un criteriu pentru tratament conform criteriilor grupului de consens din al Șaptelea Seminar Internațional privind Macroglobulinemia Waldenström (IWM) și să aibă o boală măsurabilă, definită de un nivel seric al IgM $>0,5$ g/dl. Pacienții cu mutație MYD88 (MYD88^{MUT}) au fost repartizați în Cohorta 1 (N = 201) și au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi (Brațul A) sau ibrutinib 420 mg o dată pe zi (Brațul B) până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Subiecții la care s-a constatat prezența unei mutații MYD88 de tip sălbatic (MYD88^{WT}) prin secvențierea genelor (estimată a fi prezentă la aproximativ 10% dintre subiecții înrolați) au fost înrolați în Cohorta 2 (N = 28) și li s-a administrat zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi într-un al treilea grup de studiu, nerandomizat (Brațul C).

În Cohorta 1 (MYD88^{MUT}), vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval, 38 până la 90 de ani), 71% și 60% dintre pacienții tratați cu ibrutinib și, respectiv, zanubrutinib având vârsta de >65 ani, 33% dintre pacienții din grupul cu zanubrutinib și 22% din grupul cu ibrutinib având >75 ani. 67% au fost bărbați și 91% au fost caucazieni. La intrarea în studiu, 44% din pacienții din grupul cu ibrutinib și 46% din pacienții din grupul cu zanubrutinib au avut un scor maxim conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic (IPSS). O sută șaiszeci și patru de pacienți au avut boală recidivantă sau refractară; numărul median de terapii anterioare a fost 1 (interval, 1 până la 8).

Criteriul principal de evaluare a rezultatelor a fost rata de răspuns complet (RC) sau răspuns parțial foarte bun (RPFB), conform evaluării unei comisii independente de analiză (CIA) cu adaptarea criteriilor de răspuns actualizate la al șaselea IWWM. Criteriile finale de evaluare secundare pentru Cohorta 1 includ rata de răspuns major (RRM), durata răspunsului, rata de RC sau RPFB determinate de investigator și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP).

Testarea superiorității criteriului final de evaluare primar de RPFB sau RC a impus testarea setului de analiză asupra bolii recidivante/refractare înainte de testarea setului de analiză ITT. Monitorizarea mediană a fost de 19,4 luni.

La pacienții cu boală recidivantă/refractară, 19,8% și 28,9% au obținut RPFB sau RC în grupurile cu zanubrutinib și, respectiv, ibrutinib. Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea nu a fost semnificativ în setul de analiză asupra bolii recidivante/refractare (valoare o bilaterală = 0,1160). Tabelul 5 rezumă răspunsurile așa cum au fost evaluate de către CIA pentru setul de analiză asupra bolii recidivante/refractare și setului de analiză ITT. Răspunsurile au fost observate în cazul zanubrutinib în toate subgrupurile, inclusiv la pacienții MYD88^{WT} (Cohorta 2), care au avut o rată RPFB sau RC de 26,9% și o RRM de 50%.

Tabelul 5: Analiza primară a bolii de către Comisia instituțională de analiză (studiul ASPEN)

Categorie de răspuns	Boală recidivantă/refractară		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Durata de monitorizare mediană, luni (interval)	18,79 (0,5, 30,0)	18,73 (0,4, 28,7)	19,38 (0,5, 31,1)	19,47 (0,4, 31,2)
RC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RPFB	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
RP	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Rata RPFB sau RC, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
ÎI 95% ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Diferența de risc (%) ^b	10,7		10,2	
ÎI 95% ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
valoare p ^c	0,1160			
RRM (RP sau mai bun), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
ÎI 95% ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Diferența de risc (%) ^b	-3,5		-0,5	
ÎI 95%	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Durata răspunsului major				
Rata fără evenimente la, % (95% CI) ^d 18 luni	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Procentele se bazează pe N.

^a Interval de încredere bilateral de 95% calculat prin metoda Clopper-Pearson.

^b Diferența de risc comun determinată prin metoda Mantel-Haenszel cu intervalul de încredere de 95% calculat utilizând o aproximare normală și o eroare standard Sato stratificată în funcție de factorii de stratificare conform IRT (straturile CXCR4 WT și UNK sunt combinate) și grupele de vârstă (≤ 65 și > 65). Grupul cu ibrutinib este grupul de referință.

^c Pe baza testului CMH stratificat în funcție de factorii de stratificare conform IRT (straturile CXCR4 WT și UNK sunt combinate) și grupele de vârstă (≤ 65 și > 65)

^d Ratele fără evenimente sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier cu intervalele de încredere de 95% estimate folosind formula Greenwood.

Pe baza unei date limită actualizate pentru colectarea datelor, rata de supraviețuire fără progresie fără evenimente a fost, conform evaluării investigatorului, de 77,6% față de 84,9% la 30 luni (ibrutinib și zanubrutinib), cu o rată de risc generală estimată de 0,734 (ÎI 95%: 0,380, 1,415).

Pacienți cu limfom al zonei marginale (LZM)

Eficacitatea zanubrutinibului a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 2, în regim deschis, multicentric, cu un singur grup, efectuat la 68 de pacienți cu LZM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anti-CD20 (studiul MAGNOLIA, BGB-3111-214). Douăzeci și șase (38,2%) dintre pacienți prezentau LZM extraganglionar, 26 (38,2%) prezentau LZM ganglionar, 12 (17,6%) prezentau LZM splenic, iar la 4 (6%) pacienți subtipul nu era cunoscut. Zanubrutinibul a fost administrat pe cale orală în doză de 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea unui nivel de toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a pacienților a fost de 70 ani (interval: 37 până la 95), iar 53% erau bărbați. Timpul median de la diagnosticul inițial era de 61,5 luni (interval: 2,0 până la 353,6). Numărul median de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 până la 6), 27,9% dintre pacienți efectuând 3 sau mai multe linii de terapie sistemică; la 98,5% (n=67) dintre pacienți li se administrase chimioterapie anterioară pe bază de rituximab, iar la 85,3% (n=58) dintre pacienți li se administrase tratament anterior cu medicamente alchilante; la 5,9% dintre pacienți (n=4) se efectuase transplant anterior cu celule stem. Șaizeci și trei (92,6%) dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1. Douăzeci și doi (32,4%) pacienți prezentau boală refractară la intrarea în studiu.

Răspunsul tumoral a fost conform Clasificării Lugano 2014 pentru ambele studii, iar criteriul final primar de eficacitate a fost rata de răspuns general evaluată de o Comisie Independentă de Analiză (IRC) (Tabelul 6).

Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu LZM pe baza evaluării Comisiei Independente de Analiză (studiul MAGNOLIA)

	Studiul BGB-3111-214 (N=66)^a
RRG (95% ÎI)	68% (55,6, 79,1)
RC	26%
RP	42%
DR mediană în luni (ÎI 95%)	NE (25,0, NE)
Rata fără evenimente DR ^b la 24 luni, % (ÎI 95%)	72,9 (54,4, 84,9)
Urmărirea mediană în studiu în luni (valoarea minimă, maximă)	28,04 (1,64, 32,89)

^a Doi pacienți din studiul BGB-3111-214 erau neevaluabili în ceea ce privește eficacitatea din cauza confirmării la nivel central a transformării LZM în limfom cu celule B mari difuz.

^b Ratele fără eveniment au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier cu ÎI 95% estimate utilizând formula Greenwood. RRG: rata de răspuns general, RC: răspuns complet, RP: răspuns parțial, DR: durata răspunsului, ÎI: interval de încredere, NE: neestimabil

În studiul BGB-3111-214, timpul median până la răspuns a fost de 2,79 luni (interval: 1,7 până la 11,1 luni). După un timp median de monitorizare în studiu de 28,04 luni (interval: 1,64 până la 32,89 luni), durata mediană a răspunsului (DR) evaluată de CIA nu a fost atinsă (ÎI 95% 25,0 luni până la NE) și s-a estimat că un total de 72,9% (ÎI 95 54,4 până la 84,9) de subiecți cu răspuns nu au mai prezentat evenimente la 24 luni după răspunsul inițial.

Ratele de răspuns general observate au fost similare pentru trei subtipuri diferite de LZM (extraganglionar, ganglionar și splenic).

Pacienți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)

Eficacitatea BRUKINSA la pacienți cu LLC a fost evaluată în cadrul a două studii randomizate controlate.

Studiul SEQUOIA (BGB-3111-304): Un studiu internațional, de fază 3, în regim deschis, randomizat, efectuat cu zanubrutinib în comparație cu bendamustină în asociere rituximab (BR) la pacienți cu LLC netratat anterior

Studiul SEQUOIA (BGB-3111-304) este un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, controlat cu comparator activ, de fază 3, cu zanubrutinib în monoterapie și bendamustină în asociere cu rituximab la 479 pacienți cu LLC netratați anterior, fără deleția 17p (del(17p)) (grupul A și B; Cohorta 1). Brațul C (Cohorta 2) este un studiu multicentric, cu un singur grup, cu zanubrutinib în monoterapie la 110 pacienți cu LLC netratată anterior cu del(17p) confirmată la nivel central.

Ambele cohorte au înrolat pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste, precum și pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani care nu erau eligibili pentru chimioimunoterapie cu fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost în general echilibrate între grupul A (zanubrutinib) și grupul B ale Cohortei 1. În ambele grupuri, vârsta mediană a fost de 70,0 ani, cu o proporție puțin mai mare a pacienților cu vârsta ≥ 75 ani (26,1%) în grupul A în comparație cu grupul B (22,3%) și o proporție puțin mai mică a pacienților cu vârsta de 65-75 ani (55,2%) în grupul A în comparație cu grupul B (58,4%). În Cohorta 1, 92,7% dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1 (93,7% în grupul A și 91,6% în grupul B). În Cohorta 2 (grupul C cu zanubrutinib), 87,3% dintre pacienți aveau un status de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1.

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost în general similare între grupul A (zanubrutinib) în Cohorta 1 și grupul C (zanubrutinib) în Cohorta 2.

În Cohorta 1, randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), stadiul Binet (C față de A sau B), statusul mutațional al catenei grele din regiunea variabilă a imunoglobulinei (IGHV) (cu mutație comparativ cu fără mutație) și regiunea geografică (America de Nord comparativ cu Europa, comparativ cu Asia Pacific). Au fost randomizați în total 479 pacienți (setul de analiză cu intenție de tratament [ITT]), 241 pacienți la zanubrutinib în monoterapie continuă și 238 pacienți la 6 cicluri de terapie cu bendamustină și rituximab (BR).

În Cohorta 1, pacienților din grupul A cu zanubrutinib li s-au administrat 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile. În grupul B, pacienților li s-a administrat bendamustină într-o doză de 90 mg/m² și zi în primele 2 zile ale fiecărui ciclu, timp de 6 cicluri și rituximab într-o doză de 375 mg/m² pentru Ciclul 1 și într-o doză de 500 mg/m² pentru Ciclurile de la 2 la 6. Fiecare ciclu de tratament a constat din aproximativ 28 zile. În Cohorta 2 (grupul C), pacienților li s-a administrat zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

Pentru Cohorta 1, criteriul final primar a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie (SFP), evaluată de o comisie independentă de analiză (CIA) la nivel central. Criteriile finale secundare au inclus rata de răspuns general pe baza evaluării CIA.

În Cohorta 1, durata mediană a monitorizării pentru SFP a fost de 25,0 luni (interval: 0,0 până la 41,4). Rata SFP la 24 luni a fost de 85,5% (ÎI 95%: 80,1, 89,6) pentru zanubrutinib și 69,5% (ÎI 95%: 62,4, 75,5) pentru BR. În Cohorta 2, durata mediană a monitorizării pentru SFP a fost de 27,9 luni (interval: 1,0 până la 38,8), iar rata SFP la 24 luni 88,9% (ÎI 95%: 81,3, 93,6). RRG evaluată de CIA în Cohorta 2 a fost de 90,0% (ÎI 95%: 82,8, 94,9). Timpul median până la răspunsul parțial sau mai crescut, evaluat de CIA, a fost de 2,89 luni (interval: 1,8, 14,2) și 2,86 luni (interval: 1,9, 13,9) în grupul cu zanubrutinib din Cohorta 1 și Cohorta 2.

Rezultatele de eficacitate pentru cohorta 1 sunt prezentate în Tabelul 7. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP pentru ambele grupuri din Cohorta 1 sunt indicate în Figura 1.

Tabelul 7: Rezultatele de eficacitate în studiul SEQUOIA

	Cohorta 1* Pacienți fără Del(17p)	
Criteriu final	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustină + Rituximab (N=238)
Supraviețuirea fără progresie [†]		
Număr de evenimente, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresia bolii, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Deces, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (Î 95%), luni ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,42 (0,28, 0,63)	
Valoarea p ^c	<0,0001	
Rata de răspuns general [†] % (Î 95%)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Rata de răspuns general: RC+RCi+RPg+RP+RP-L, RC: răspuns complet, RCi: răspuns complet cu recuperare hematopoietică incompletă, RPg: răspuns ganglionar parțial, RP: răspuns parțial, RP-L: răspuns parțial cu limfocitom, Î: interval de încredere, NE: neestimabil, timpul median de monitorizare pentru SFP a fost de 25,0 luni (Î 95%: 24,6, 25,2).

* Setul de analiză ITT

[†] Evaluat de comisia independentă de analiză la nivel central.

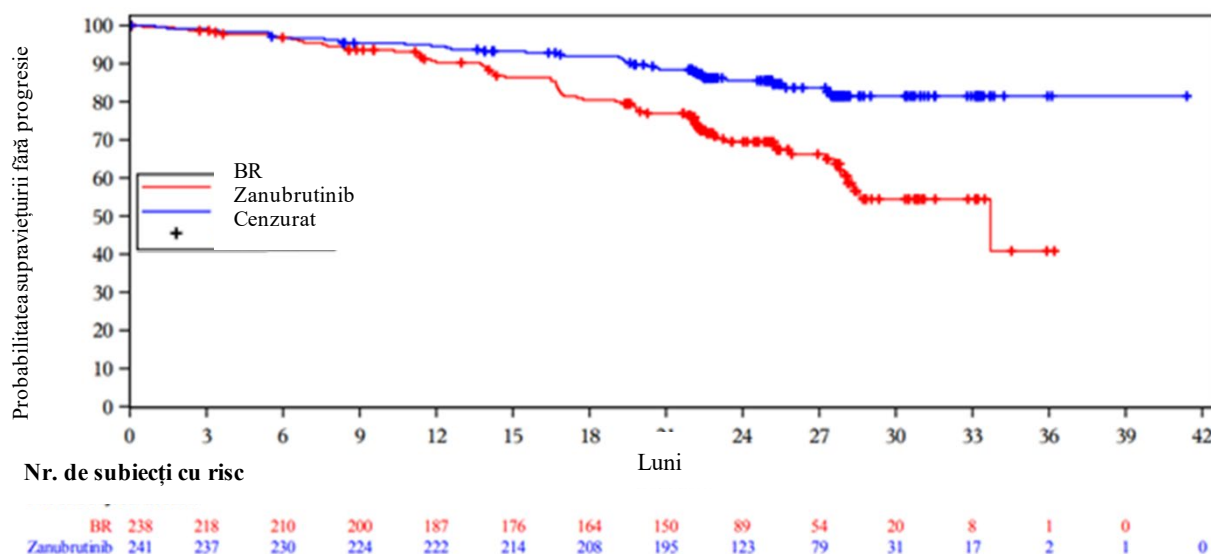
a Pe baza estimării Kaplan-Meier.

b Pe baza modelului de regresie Cox stratificat cu bendamustină + rituximab ca grup de referință.

c Pe baza testului de rang logaritmic stratificat.

În cadrul unei analize ad hoc actualizate, cu o valoare mediană a monitorizării de 33,5 luni pentru SFP, SFP evaluată de investigator a rămas în concordanță cu analiza primară, cu un HR de 0,33 (Î 95%: 0,22 până la 0,48, valoarea P descriptivă<0,0001) în grupul de tratament cu zanubrutinib față de grupul de tratament cu BR. SFP mediană nu a fost atinsă cu grupul de tratament cu zanubrutinib și a fost de 39,2 luni pentru grupul de tratament cu BR. La 36 luni după randomizare, s-a estimat că 83,6% dintre pacienții tratați cu zanubrutinib și 55,1% din cei tratați cu BR nu prezentau progresia bolii și erau în viață. Cu o valoare mediană a monitorizării de 35,8 luni, SG mediană nu a fost atinsă pentru ambele grupuri de tratament; valoarea estimată a ratei SG la 36 luni a fost de 90,9% (Î 95%: 86,3 până la 94,0) în grupul de tratament cu zanubrutinib și respectiv 89,5% (Î 95%: 84,2 până la 93,1) în grupul de tratament cu BR.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de CIA în Cohorta 1 a studiului SEQUOIA (Populația ITT)



Studiul ALPINE (BGB-3111-305): Un studiu de fază 3, randomizat, cu zanubrutinib în comparație cu ibrutinib la pacienți cu LLC recidivat/refractor (R/R)

Studiul ALPINE (BGB-3111-305) este un studiu randomizat, multicentric, în regim deschis, de fază 3, controlat cu comparator activ. Acesta a înrolat 652 pacienți cu LLC recidivat sau refractor cu cel puțin un tratament sistemic anterior. Pacienții au fost randomizați fie pentru zanubrutinib 160 mg pe cale orală de două ori pe zi, fie pentru ibrutinib 420 mg pe cale orală o dată pe zi, continuate până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de vârstă (< 65 ani față de ≥ 65 ani), regiune geografică (China față de non-China), statusul refractor (da sau nu) și statusul mutației del(17p)/TP53 (prezentă sau absentă).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost, în general, echilibrate între grupurile de tratament în cadrul setului de analiză ITT și la primii 415 pacienți randomizați.

În cadrul setului de analiză ITT, vârsta mediană a fost de 67,0 ani în grupul cu zanubrutinib și 68,0 ani în grupul cu ibrutinib. Majoritatea pacienților din ambele grupuri aveau un SP ECOG de 0 sau 1 (97,9% în grupul cu zanubrutinib; 96,0% în grupul cu ibrutinib). Au fost observate caracteristici demografice și de la momentul inițial similare la primii 415 pacienți randomizați. Numărul median de linii anterioare de terapie sistemică este de 1,0 în grupul cu zanubrutinib (interval, 1 până la 6) și 1,0 în grupul cu ibrutinib (interval, 1 până la 8), atât în cadrul setului de analiză ITT, cât și la primii 415 pacienți randomizați.

Pacienții tratați anterior cu un inhibitor al BTK au fost excluși din studiul 305 și sunt disponibile date limitate pentru zanubrutinib după tratamentul anterior cu inhibitor al BCL 2.

Din totalul de 652 pacienți, 327 au fost alocați la zanubrutinib în monoterapie, 325 la ibrutinib în monoterapie. Eficacitatea evaluării se bazează pe analiza intermediară prespecificată efectuată la primii 415 pacienți randomizați din populația ITT. Dintre aceștia, 207 erau randomizați la zanubrutinib în monoterapie, 208 la ibrutinib în monoterapie. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 8.

Criteriul final primar a fost reprezentat de rata de răspuns general (RRG, definită ca răspuns parțial sau mai bun).

La analiza intermediară privind RRG prespecificată la primii 415 pacienți randomizați, zanubrutinibul a demonstrat non-inferioritate (valoare p unilaterală $p < 0,0001$) și superioritate (valoare p bilaterală = 0,0006) față de ibrutinib în ceea ce privește criteriul final primar specificat în protocol, reprezentat de RRG evaluată de investigator. Răspunsul determinat de CIA a demonstrat, de asemenea, non-inferioritatea zanubrutinibului față de ibrutinib (valoare p unilaterală $p < 0,0001$). La analiza finală a RRG, RRG evaluată de investigator continuă să fie mai mare (79,5% față de 71,1%) în grupul cu zanubrutinib în comparație cu grupul cu ibrutinib (valoare p descriptivă = 0,0133); RRG determinată de CIA a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în grupul cu zanubrutinib în comparație cu grupul cu ibrutinib, demonstrând superioritatea (80,4% față de respectiv 72,9%; valoare p bilaterală = 0,0264).

Tabelul 8: Rezultatele de eficacitate din studiul ALPINE (Analiza finală a primilor 415 pacienți randomizați) de către Investigator (criteriul final primar definit în protocol) și Evaluarea CIA

Criteriu final	Evaluat de investigator (criteriul final primar definit în protocol)		Evaluat de CIA	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Rata de răspuns general [§] n (%) (Î 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)
Raport de răspuns ^a (Î 95%)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Neinferioritate ^b	Valoare p unilaterală $< 0,0001$		Valoare p unilaterală $< 0,0001$	
Superioritate ^c	Valoare p bilaterală 0,0006		Valoare p bilaterală 0,0121	
Durata răspunsului ^d : Rata fără evenimente la 12 luni % (Î 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)

Rata de răspuns general : RC+RCi+RPg+RP, RC: răspuns complet, RCi: răspuns complet cu recuperare hematopoietică incompletă, RPg: răspuns ganglionar parțial, RP: răspuns parțial, Î: interval de încredere

Durata mediană a răspunsului, evaluată de investigator, nu a fost atinsă în grupul cu zanubrutinib la analiza finală, timpul de urmărire median în studiu a fost de 15,31 luni (interval: 0,1; 23,1) în grupul cu zanubrutinib și 15,43 luni (interval: 0,1; 26,0) în grupul cu ibrutinib.

[§] Testarea ipotezei pentru neinferioritatea RRG la analiza intermediară se bazează numai pe primii 415 pacienți randomizați cu un nivel de semnificație unilateral de 0,005.

^a Raportul de răspuns: raportul estimat al ratei de răspuns general în grupul cu zanubrutinib împărțită la cea din grupul cu ibrutinib..

^b Test stratificat pentru un raport de răspuns nul de 0,8558.

^c Test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat.

^d Estimat Kaplan-Meier.

Timpul median până la răspuns, evaluat de investigator la analiza intermediară a RRG la primii 415 pacienți randomizați a fost de 5,59 luni (interval: 2,7, 14,1) în grupul cu zanubrutinib și 5,65 luni (interval: 2,8, 16,7) în grupul cu ibrutinib. Rezultatele evaluate de CIA au fost consecvente (5,55 luni față de 5,63 luni în grupul cu zanubrutinib și respectiv ibrutinib). La analiza finală privind RRG la toți cei 652 pacienți randomizați, timpul median până la răspuns a rămas neschimbat (5,59 luni față de 5,65 luni, evaluat de investigator și 5,52 luni față de 5,62 luni, evaluat de CIA în grupurile cu zanubrutinib și respectiv ibrutinib).

La pacienții cu mutația del(17p) la primii 415 pacienți randomizați, RRG evaluată de investigator a fost de 83,3% (Î 95% 62,5, 95,3; 20 din 24 pacienți) în grupul cu zanubrutinib și 53,8% (Î 95% 33,4, 73,4; 14 până la 26 pacienți) în grupul cu ibrutinib. Pe baza evaluării CIA, RRG au fost 79,2% (Î 95% 57,8, 92,9; 19 până la 24 pacienți) în grupul cu zanubrutinib și 61,5% (Î 95% 40,6, 79,8; 16 din 26 pacienți) în grupul cu ibrutinib. La analiza finală a RRG la toți cei 652 pacienți randomizați, RRG

evaluate de investigator au fost 86,7% (Î 95% 73,2, 94,9; 39 din 45 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu zanubrutinib și 56,0% (Î 95% 41,3, 70,0; 28 din 50 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu ibrutinib. Pe baza evaluării CIA, RRG au fost 86,7% (Î 95% 73,2, 94,9; 39 din 45 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu zanubrutinib și 64,0% (Î 95% 49,2, 77,1; 32 din 50 pacienți cu mutația del(17p)) în grupul cu ibrutinib.

Un număr de 652 de pacienți au fost înrolați la momentul prespecificat al analizei finale a SFP (data limită 8 august 2022), durata mediană de monitorizare a SFP a fost de 28,1 luni, conform evaluării investigatorului, și de 30,7 luni, conform evaluării CIA. Zanubrutinib a demonstrat superioritate în ceea ce privește SFP față de ibrutinib, conform evaluării investigatorului și evaluării CIA. Rezultatele de eficacitate pentru SFP sunt prezentate în Tabelul 9, iar în Figura 2 este prezentat un grafic Kaplan Meier privind SFP evaluat de CIA.

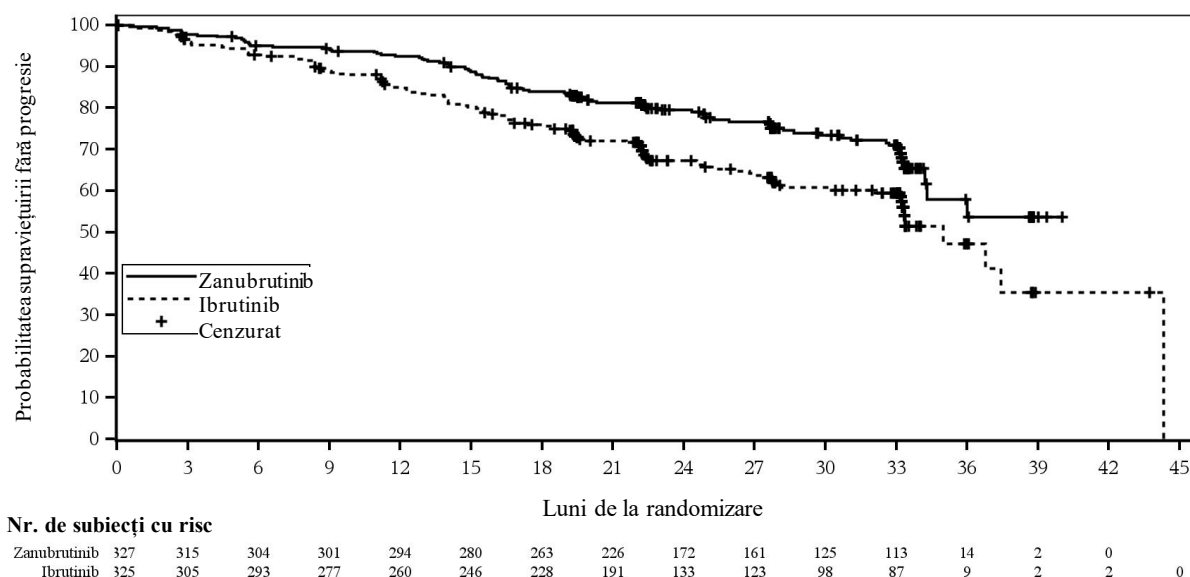
Tabel 9: Rezultatele de eficacitate din studiul ALPINE (analiza finală prespecificată a SFP a tuturor celor 652 de pacienți randomizați) în funcție de evaluarea Investigatorului și a CIA (data limită 8 august 2022)

Criteriu final	Evaluat de investigator		Evaluat independent	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Supraviețuirea fără progresie				
Evenimente, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Rata de risc ^a (Î 95%)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
Valoarea p bilaterală ^b	0,0024		0,0024	

^a Pe baza modelului de regresie Cox stratificat cu ibrutinib ca grup de referință.

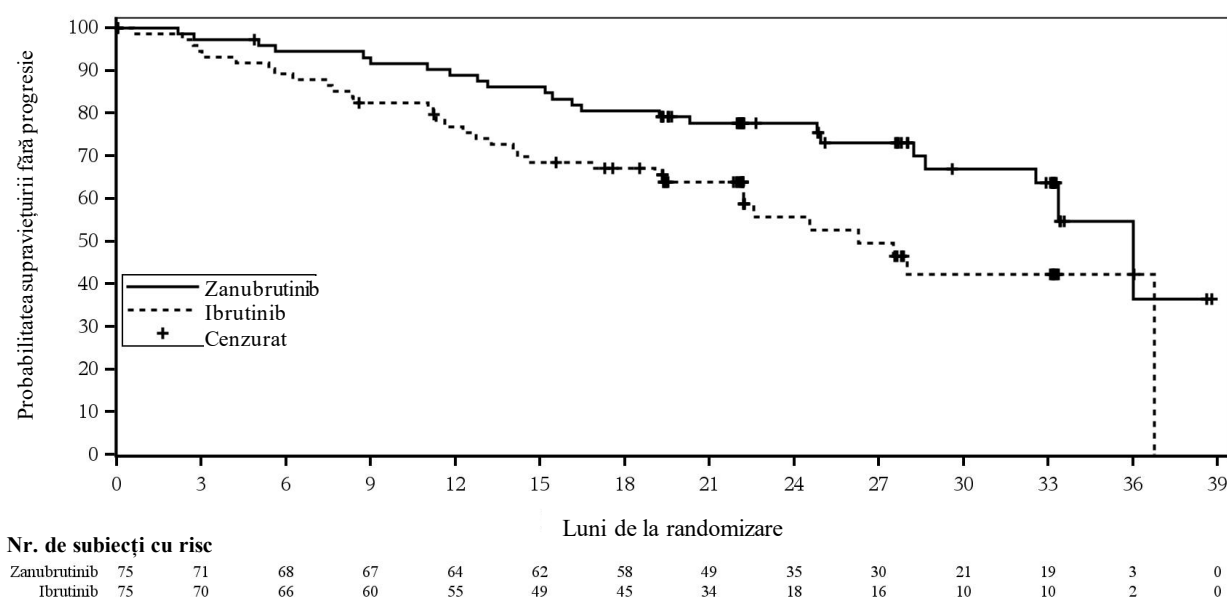
^b Pe baza testului de rang logaritmico stratificat.

Figura 2: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresie pe baza analizei centrale independente (ITT)



La pacienții cu mutație del(17p)/TP53, rata de risc pentru supraviețuirea fără progresie după evaluarea investigatorului a fost de 0,53 (Î 95% 0,31, 0,88). Pe baza evaluării independente, rata de risc a fost de 0,52 (Î 95% 0,30, 0,88) (Figura 3).

Figura 3: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresie pe baza analizei centrale independente pentru pacienții cu Del 17P sau TP53 (ITT) (data limită 8 august 2022)



Cu o perioadă mediană de monitorizare estimată de 32,8 luni, mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două grupuri, 17% dintre pacienți înregistrând un eveniment.

Pacienți cu limfom folicular (LF)

În studiul ROSEWOOD (BGB-3111-212), un studiu de fază 2 randomizat, deschis, multicentric, a fost evaluată eficacitatea zanubrutinibului în asociere cu obinutuzumab în comparație cu obinutuzumab. În ansamblu, au fost înrolați 217 pacienți cu limfom folicular de grad 1-3a (LF) recidivat (definit prin progresia bolii după finalizarea celei mai recente terapii) sau refractar (definit drept eșecul obținerii unui RC sau RP la cea mai recentă terapie), care au primit anterior cel puțin două terapii sistemice, inclusiv un anticorp anti-CD20 și o terapie combinată adecvată pe bază de alchilator. Pacienții au fost randomizați 2:1 fie la zanubrutinib 160 mg pe cale orală de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, în combinație cu obinutuzumab 1000 mg intravenos (brațul A) sau doar la obinutuzumab (brațul B). Obinutuzumab a fost administrat în zilele 1, 8 și 15 ale primului ciclu, apoi în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Fiecare ciclu a durat 28 de zile. Pacienții au primit opțional întreținere cu obinutuzumab, o perfuzie la fiecare ciclu, de maximum 20 de doze.

Pacienților randomizați în brațul cu obinutuzumab li s-a permis să treacă și să primească combinația de zanubrutinib plus obinutuzumab în caz de boală progresivă sau absență a răspunsului (definită prin boala stabilă ca cel mai bun răspuns) după 12 cicluri.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de numărul de linii anterioare de terapie (2 până la 3 comparativ cu >3), statutul refractar la rituximab (da versus nu) și regiunea geografică (China comparativ cu alte țări).

Datele demografice inițiale și caracteristicile bolii au fost în general echilibrate între brațul de asociere cu zanubrutinib și brațul de monoterapie cu obinutuzumab la cei 217 pacienți randomizați. Vârsta medie a fost de 64 de ani (interval: 31 până la 88), 49,8% fiind bărbați și 64,1% albi. Majoritatea (97,2%) pacienților au avut o stare de performanță ECOG inițială de 0 sau 1.

La screening, majoritatea pacienților au fost în Stadiul III sau IV Ann Arbor (179 pacienți [82,5%]). Optzeci și opt de pacienți (40,6%) au prezentat boală voluminoasă (definită ca > 1 leziune țintă inițială care măsoară >5 cm diametru). O sută douăzeci și trei de pacienți (56,7%) au îndeplinit criteriile GELF.

Numărul median al terapiei anticancer anterioare a fost de 3 linii (interval: 2 până la 11 linii). Toți cei 217 pacienți au primit > 2 linii de terapie anterioare care au inclus terapia cu rituximab (ca monoterapie sau în combinație cu chimioterapie), iar 59 dintre cei 217 pacienți (27,2%) au primit > 3 linii de terapie anterioare. Din cei 217 pacienți, 114 (52,5%) au fost refractari la rituximab (definit ca eșec de a răspunde la sau progresia în timpul oricărui regim anterior care includea rituximab [în monoterapie sau în combinație cu chimioterapie] sau au prezentat o progresie în decurs de 6 luni de la ultima doză de rituximab, în configurațiile de tratament de inducție sau de întreținere). Douăsprezece (5,5%) pacienți au primit anterior obinutuzumab.

Din totalul de 217 de pacienți, 145 au fost randomizați în brațul de asociere cu zanubrutinib și 72 au fost randomizați în brațul de monoterapie cu obinutuzumab. Durata mediană de monitorizare a fost de 20,21 luni în brațul cu zanubrutinib obinutuzumab combinat și de 20,40 luni în brațul cu obinutuzumab în monoterapie. Durata medie a expunerii la zanubrutinib a fost de 12,16 luni.

Din 72 de pacienți randomizați în brațul de monoterapie cu obinutuzumab, 35 au făcut trecerea la terapia combinată.

Obiectivul principal privind eficacitatea a fost rata de răspuns globală (definită ca răspuns parțial sau răspuns complet), așa cum a fost determinată de o analiză centrală independentă folosind Clasificarea Lugano pentru NHL. Principalele obiective secundare au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresie (SFP) și supraviețuirea globală (SG).

Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 10 și Figura 4.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea pe baza analizei centrale independente (ITT) (studiu ROSEWOOD)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Rată de răspuns general, n (%) (95% Î ^a)	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
valoare p ^b	0,0012	
RC	57 (39,3)	14 (19,4)
RP	43 (29,7)	19 (26,4)
Durata răspunsului (luni)		
Mediana (95% CI) ^c	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
Rată DR la 12 luni (95% CI) ^d	72,8 (62,1, 80,9)	55,1 (34,4, 71,6)
Rată DR la 18 luni (95% CI) ^d	69,3 (57,8, 78,2)	41,9 (22,6, 60,1)
Supraviețuire fără progresie (luni)		
Mediana (95% CI) ^c	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Rată de răspuns general: RC + RP, RC: răspuns complet, RP: răspuns parțial

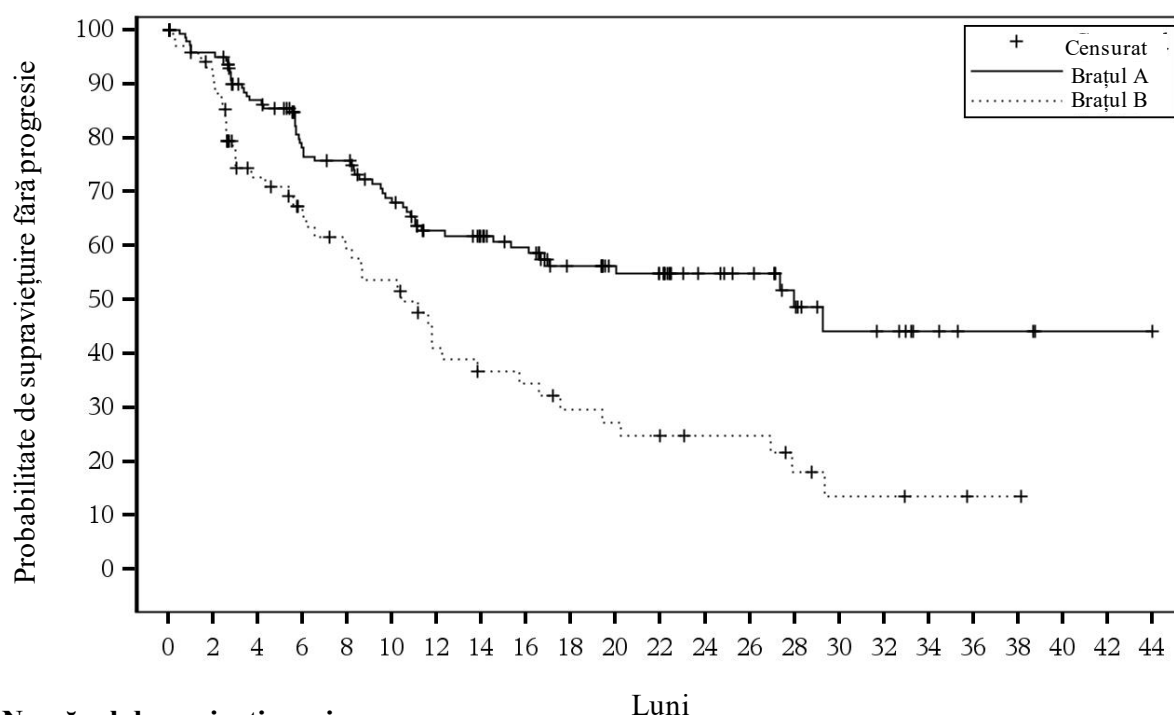
^a Estimată utilizând metoda Clopper-Pearson.

^b Metoda Cochran-Mantel-Haenszel stratificată după statutul refractar la rituximab, numărul de linii de terapie anterioare și regiunea geografică conform IRT.

^c Mediane estimate prin metoda Kaplan-Meier; 95% Î estimate prin metoda Brookmeyer și Crowley.

^d Ratele DR estimate prin metoda Kaplan-Meier; 95% Î estimate folosind formula Greenwood. DR nu a fost controlată cu privire la eroarea de tip I, iar Î sunt de natură nominală.

Figura 4: Graficul Kaplan-Meier al supraviețuirii fără progresie pe baza analizei centrale independente (ITT)



Numărul de pacienți cu risc

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

Brațul A, zanubrutinib + obinutuzumab; Brațul B, obinutuzumab

Supraviețuire generală

Douăzeci și nouă de pacienți (20,0%) din brațul combinat și 22 de pacienți (30,6%) din brațul de monoterapie cu obinutuzumab au murit. La 18 luni, ratele de supraviețuire generală au fost de 84,6% (95% ÎI: 77,1, 89,8) în brațul de asocieră și de 73,5% (95% ÎI: 60,7, 82,7) în brațul de monoterapie cu obinutuzumab. Analiza SG poate fi confundată la 35 de pacienți (48,6%) care au trecut de la brațul de monoterapie cu obinutuzumab la brațul de combinație.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu BRUKINSA la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul limfomului limfoplasmatic și pentru tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a zanubrutinibului și aria de sub curba (ASC) concentrației plasmatică a medicamentului în timp cresc proporțional într-un interval de doze între 40 mg și 320 mg (0,13 până la 1 dată doza zilnică totală recomandată). S-a observat o acumulare sistemică limitată a zanubrutinibului în urma administrării repetate timp de o săptămână.

Media geometrică (%CV) a ASC zilnice în stare de echilibru a zanubrutinibului este de 2.099 (42%) ng·h/ml după 160 mg de două ori pe zi și de 1.917 (59%) ng·h/ml după 320 mg o dată pe zi. Media geometrică (%CV) a C_{max} în stare de echilibru a zanubrutinibului este de 299 (56%) ng/ml după 160 mg de două ori pe zi și de 533 (55%) ng/ml după 320 mg o dată pe zi.

Absorbție

$T_{\max}$ median al zanubrutinibului este de 2 ore. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ASC sau $C_{\max}$ a zanubrutinibului după administrarea unei mese bogate în grăsimi (aproximativ 1.000 de calorii cu 50% din conținutul caloric total provenind din grăsimi) la subiecți sănătoși.

Distribuție

Media geometrică (%CV) a volumului de distribuție în stare de echilibru aparent al zanubrutinibului în timpul fazei terminale (V_z/F) a fost de 522 l (71%). Legarea zanubrutinibului de proteinele plasmatice este de aproximativ 94%, iar raportul sânge-plasmă a fost de 0,7-0,8.

Metabolizare

Zanubrutinibul este metabolizat în principal de citocromul P450(CYP)3A.

Eliminare

Timpul de înjumătățire mediu ($t_{1/2}$) al zanubrutinibului este de aproximativ 2 până la 4 ore după o doză orală unică de zanubrutinib de 160 mg sau 320 mg. Media geometrică (%CV) a clearance-ului oral aparent (CL/F) al zanubrutinibului în timpul fazei terminale a fost de 128 (61%) l/oră. După o doză unică de zanubrutinib radioactiv de 320 mg administrată la subiecți sănătoși, aproximativ 87% din doză a fost recuperată din fecale (38% nemodificată) și 8% din urină (mai puțin de 1% nemodificată).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Vârsta (19 până la 90 de ani; vârsta medie $65 \pm 12,5$) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii zanubrutinibului pe baza analizei populației FC (N=1291).

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu zanubrutinib la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Sex

Sexul (872 bărbați și 419 femei) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii zanubrutinibului pe baza analizei populației FC.

Rasă

Rasa (964 albi, 237 asiatici, 30 negri și 25 categorizați drept altele) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii zanubrutinibului pe baza analizei populației FC.

Greutate corporală

Greutatea corporală (36 până la 149 kg, greutatea medie $76,5 \pm 16,9$ kg) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii zanubrutinibului pe baza analizei populației FC (N=1 291).

Insuficiență renală

Zanubrutinibul are o eliminare renală minimă. Pe baza analizei populației FC, insuficiența renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 30 ml/minut, estimat prin ecuația Cockcroft-Gault) nu a avut nicio influență asupra expunerii la zanubrutinib. Analiza s-a bazat pe 362 pacienți cu funcție renală normală, 523 cu insuficiență renală ușoară, 303 cu insuficiență renală moderată, 11 cu insuficiență renală severă și unul cu BRST. Efectele insuficienței renale severe (ClCr < 30 ml/minut) și al dializei asupra farmacocineticii zanubrutinibului sunt necunoscute.

Insuficiență hepatică

ASC totală a zanubrutinibului a crescut cu 11% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A), cu 21% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și cu 60% la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) în raport cu subiecții cu funcție hepatică normală. ASC nelegată a zanubrutinibului a crescut cu 23% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A), cu 43% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și cu 194% la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) în raport cu subiecții cu funcție hepatică normală. S-a observat o corelație semnificativă între scorul Child-Pugh, concentrația serică de albumină la momentul inițial, concentrația serică de bilirubină la momentul inițial și timpul de protrombină la momentul inițial, pe de o parte, și valoarea ASC a zanubrutinibului nelegat.

Studii in vitro

Enzimele CYP

Zanubrutinibul este un inductor slab al CYP2B6 și CYP2C8. Zanubrutinibul nu este un inductor al CYP1A2.

Administrarea concomitentă cu substraturi/inhibitori ai transportului

Este probabil ca zanubrutinibul să fie un substrat al P-gp. Zanubrutinibul nu este un substrat sau un inhibitor al OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 sau OATP1B3.

Interacțiuni farmacodinamice

Un studiu *in vitro* a arătat că interacțiunea farmacodinamică potențială dintre zanubrutinib și rituximab este scăzută și că zanubrutinibul este improbabil să interfereze cu efectul ADCC indus de anticorpii anti-CD20.

In vitro, ex vivo și studiile la animale au arătat că zanubrutinibul nu are efecte sau are efecte minime asupra activării trombocitare, expresiei glicoproteinelor și formării trombilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală

Profilurile toxicologice generale ale zanubrutinibului au fost caracterizate pe cale orală la șobolanii Sprague-Dayley pentru un tratament de până la 6 luni și la câini beagle pentru un tratament de până la 9 luni.

În studiile cu doze multiple la șobolan, cu o durată a tratamentului de până la 6 luni, mortalitatea legată de articolul testat a fost observată la doze de 1000 mg/kg/zi (81x ASC clinică), fiind asociată cu modificări histopatologice la nivelul tractului gastro-intestinal. Alte modificări au fost observate în principal la nivelul pancreasului (atrofie, fibroplazie, hemoragie și/sau infiltrație inflamatorie a celulelor), la doze ≥ 30 mg/kg/zi (3x ASC clinică), a pielii din jurul nasului/gurii/ochilor (infiltrație inflamatorie a celulelor, eroziune/ulcerație) începând cu o doză de 300 mg/kg/zi (16x ASC clinică) și a plămânilor (prezența celulelor macrofage în alveole) la o doză de 300 mg/kg/zi. Toate aceste

modificări au dispărut total sau parțial după o recuperare de 6 săptămâni, cu excepția modificărilor pancreatice, care nu au fost considerate semnificative clinic.

În studiile cu doze multiple la câine, cu o durată a tratamentului de până la 9 luni, modificări legate de articolul testat au fost observate în principal la nivelul tractului gastrointestinal (scaun moale/apos/cu mucozități), al pielii (erupție cutanată, decolorare roșatică și îngroșare/descuamare) și al ganglionilor limfatici mezenterici, mandibulari și cei asociați tubului digestiv și al splinei (depleție limfoidă sau eritrofagocitoză) la doze începând cu 10 mg/kg/zi (18x ASC clinică).

Toate aceste modificări au dispărut total sau parțial după o recuperare de 6 săptămâni.

Carcinogenitate/genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu zanubrutinib.

Zanubrutinib nu a fost mutagen într-un test de mutagenitate bacteriană (Ames), nu a fost clastogenic într-un test de aberații cromozomiale pe celule de la mamifere (CHO) și nu a fost clastogenic într-un test *in vivo* pe micronuclee de măduvă osoasă la șobolan.

Toxicitate pentru dezvoltare și reproducere

Un studiu combinat privind fertilitatea la masculi și femele și dezvoltarea embrionară timpurie a fost desfășurat la șobolan, la doze orale de zanubrutinib 30, 100 și 300 mg/kg/zi. Nu s-a observat niciun efect al fertilității masculine sau feminine, dar la cel mai înalt nivel de doză testat, s-au observat anomalii morfologice în spermă și pierderi post-implantare crescute. Nivelul dozei de 100 mg/kg/zi este de aproximativ 13 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om.

S-au efectuat studii de toxicitate privind dezvoltarea embrio-fetală atât la șobolan cât și la iepure. Zanubrutinib a fost administrat pe cale orală la femele de șobolan gestante în perioada organogenezei, la doze de 30, 75 și 150 mg/kg/zi. Au fost observate malformații ale inimii (inimi cu 2 sau 3 camere, cu o incidență de 0,3%-1,5%) la toate nivelurile de doză, în absența toxicității materne. Doza de 30 mg/kg/zi este de aproximativ 5 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om.

Administrarea de zanubrutinib la femelele de iepure gestante în timpul perioadei organogenezei la o doză de 30, 70 și 150 mg/kg/zi a dus la pierderea post-implantare la cea mai mare doză. Doza de 70 mg/kg este de aproximativ 25 de ori mai mare decât expunerea terapeutică la om.

Într-un studiu de toxicitate pre- și post-natală, zanubrutinibul a fost administrat pe cale orală la șobolan, la doze de 30, 75 și 150 mg/kg/zi, de la implantare până la înțarcare. Puii din grupurile cu doză medie și cu doză mare au avut o greutate corporală redusă înainte de înțarcare și puii din toate grupurile au avut efecte oculare adverse (de exemplu, cataractă, ochi proeminenți). Doza de 30 mg/kg/zi este de aproximativ 5 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Sodiu lauril sulfat (E487)
Siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Cerneala de imprimare

Șelac (E904)

Oxid de fer negru (E172)

Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din HDPE cu capac din polipropilenă securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BeiGene Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

Z02 T380

Irlanda

Tel.: +353 1 566 7660

E-mail bg.ireland@beigene.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1576/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

22 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.20).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): În vederea confirmării suplimentare a eficacității și siguranței zanubrutinibului la pacienți cu LZM R/R, DAPP va depune raportul final de studiu aferent studiului de eficacitate post-autorizare (SEPA): studiul BGB-3111-308: un studiu global, multicentric, de fază 3, în regim deschis, randomizat, efectuat cu zanubrutinib plus rituximab în comparație cu lenalidomidă plus rituximab la pacienți cu limfom al zonei marginale recidivat/refractor (NCT05100862).	până în 2028, trimestrul 4
DAPP va transmite date actualizate cu privire la eficacitate (RRG, DR, SFP) și de siguranță din studiul ROSEWOOD (BGB-3111-212) ca angajament post-autorizare.	până în 2025, trimestrul 2

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BRUKINSA 80 mg capsule
zanubrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține zanubrutinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
120 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1576/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

BRUKINSA

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BRUKINSA 80 mg capsule
zanubrutinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține zanubrutinib 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule
120 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1576/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

BRUKINSA 80 mg capsule zanubrutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BRUKINSA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați BRUKINSA
3. Cum să luați BRUKINSA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BRUKINSA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BRUKINSA și pentru ce se utilizează

BRUKINSA este un medicament anticancer care conține substanța activă zanubrutinib. Acesta aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protein kinază. Acest medicament acționează prin blocarea tirozin kinazei Bruton, o proteină din organism care ajută aceste celule canceroase să crească și să supraviețuiască. Prin blocarea acestei proteine, BRUKINSA reduce numărul de celule canceroase și încetinește agravarea cancerului.

BRUKINSA este utilizat pentru a trata macroglobulinemia Waldenström (cunoscută și ca limfom limfoplasmocitic), un cancer care afectează un tip de celule albe din sânge numite limfocite B care produc o cantitate prea mare de proteine numite IgM.

Acest medicament este utilizat atunci când boala a revenit sau nu a răspuns la tratament sau la pacienții pentru care chimioterapia administrată împreună cu un anticorp nu este recomandată.

BRUKINSA este utilizat, de asemenea, pentru a trata limfomul zonei marginale. Acesta este un tip de cancer care afectează și limfocitele B sau celulele B. În limfomul zonei marginale, celulele B anormale se multiplică prea rapid și trăiesc prea mult. Acest lucru poate provoca mărirea organelor care fac parte din mecanismele naturale de apărare ale corpului, cum sunt ganglionii limfatici și splina. Celulele B anormale pot afecta și diferite organe, cum sunt stomacul, glandele salivare, tiroida, ochii, plămânii, măduva osoasă și sângele. Pacienții pot prezenta febră, scădere în greutate, oboseală și transpirații nocturne, însă și simptome care depind de locul unde se dezvoltă limfoamele. Acest medicament este utilizat atunci când boala revine sau tratamentul nu a funcționat.

BRUKINSA este utilizat și pentru a trata leucemia limfocitară cronică (LLC), un alt tip de cancer care afectează celulele B, care implică ganglionii limfatici. Acest medicament este utilizat la pacienții care

nu au fost tratați anterior pentru LLC sau atunci când boala a revenit sau nu a răspuns la tratamentul anterior.

BRUKINSA este, de asemenea, utilizat pentru tratarea limfomului folicular (LF). LF este un cancer cu creștere lentă care afectează limfocitele B. În cazul în care aveți FL, aveți prea multe dintre aceste limfocite B în ganglionii limfatici, splină și măduva osoasă. BRUKINSA se ia împreună cu un alt medicament numit „obinutuzumab” atunci când boala a revenit sau când medicamentele utilizate anterior nu au fost eficiente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați BRUKINSA

Nu luați BRUKINSA

- dacă sunteți alergic la zanubrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați BRUKINSA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați manifestat vreodată învinețiri sau sângerări neobișnuite sau dacă luați orice medicamente sau suplimente care sporesc riscul de sângerare (vezi pct. „**BRUKINSA împreună cu alte medicamente**”). Dacă ați suferit recent o intervenție chirurgicală sau aveți planificată o intervenție chirurgicală, medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea BRUKINSA pentru o perioadă scurtă de timp (3 până la 7 zile) înainte și după intervenția chirurgicală sau procedura stomatologică
- dacă aveți bătăi neregulate ale inimii sau aveți un istoric de bătăi neregulate ale inimii sau insuficiență cardiacă severă sau dacă manifestați oricare dintre următoarele: senzație de lipsă de aer, slăbiciune, amețelă, stare de leșin sau cvasi-leșin, durere toracică sau picioare umflate
- dacă ați fost vreodată informat că sunteți expus unui risc mai mare de infecții. Este posibil să prezentați infecții virale, bacteriene sau fungice în timpul tratamentului cu BRUKINSA, cu următoarele simptome posibile: febră, frisoane, slăbiciune, confuzie, dureri corporale, simptome de răceală sau gripă, senzație de oboseală sau de lipsă de aer, îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter).
- dacă ați avut vreodată sau s-ar putea să aveți acum o hepatita B. Aceasta deoarece BRUKINSA ar putea determina reactivarea virusului hepatitic B. Pacienții vor fi verificați cu atenție de către medicul lor pentru semne ale acestei infecții înainte de începerea tratamentului
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii
- dacă ați suferit recent o intervenție chirurgicală, în special dacă acest lucru poate afecta modul în care absorbiți alimentele sau medicamentele din stomac sau intestine
- dacă ați avut recent un număr scăzut de globule sangvine roșii, de globule care combat infecțiile sau de trombocite în sânge
- dacă ați avut alte cancere în trecut, inclusiv cancer de piele (de exemplu, carcinom cu celule bazale sau carcinom cu celule scuamoase). Utilizați protecție solară

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați acest medicament.

Teste și controale înainte și în timpul tratamentului

Analizele de laborator pot indica limfocitoză, o creștere a numărului de globule albe din sânge (limfocite) în primele câteva săptămâni de tratament. Acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni. Acest lucru nu înseamnă neapărat că cancerul dumneavoastră de sânge se agravează. Medicul dumneavoastră vă va verifica numărul de globule albe înainte și în timpul tratamentului și, în cazuri rare, este posibil ca medicul să vă administreze un alt medicament. Discutați cu medicul dvs. despre ce înseamnă rezultatele analizelor.

Sindrom de liză tumorală (SLT): în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar și fără tratament au apărut niveluri neobișnuite de substanțe chimice în sânge provocate de descompunerea rapidă a celulelor de cancer. Aceasta poate duce la modificări ale funcției renale, bătăi anormale ale inimii sau convulsii. Medicul dumneavoastră sau un alt furnizor din domeniul sănătății vă poate efectua analize de sânge pentru a verifica eventuala prezență a SLT.

Copii și adolescenți

BRUKINSA nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece este puțin probabil să funcționeze.

BRUKINSA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală, medicamente din plante și suplimente. Aceasta deoarece BRUKINSA poate afecta modul de acțiune al medicamentelor. De asemenea, medicamentele pot afecta modul de acțiune al BRUKINSA.

BRUKINSA vă poate face să sângerați mai ușor. Aceasta înseamnă că trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente care cresc riscul de sângerare. Acestea includ medicamente precum:

- acid acetilsalicilic (aspirină) și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofen și naproxen,
- anticoagulante, cum ar fi warfarina, heparina și alte medicamente pentru tratarea și prevenirea cheagurilor de sânge,
- suplimente care pot crește riscul de sângerare, cum ar fi uleiul de pește, vitamina E sau semințele de in.

Dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați BRUKINSA.

Spuneți medicului dumneavoastră și dacă ați luat oricare dintre următoarele medicamente – Efectele BRUKINSA sau ale altor medicamente pot fi influențate dacă luați BRUKINSA împreună cu oricare altele dintre următoarele medicamente:

- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene – ciprofloxacină, claritromicină, eritromicină, nafcillină sau rifampicină
- medicamente pentru infecții fungice – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- medicamente pentru infecția cu HIV – efavirenz, etravirină, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicament pentru prevenirea stării de greață și vărsăturilor după chimioterapie - aprepitant
- medicamente pentru depresie – fluvoxamină, sunătoare
- medicamente numite inhibitori ai kinazei pentru tratamentul altor cancere – imatinib
- medicamente pentru tensiunea arterială mare sau durerea toracică – bosentan, diltiazem, verapamil
- medicamente pentru inimă/anti-aritmice – digoxină, dronedaronă, quinidină
- medicamente pentru prevenirea crizelor epileptice, pentru tratamentul epilepsiei sau pentru a trata o afecțiune dureroasă a feței numită nevralgie de trigemen – carbamazepină, mefenitoină, fenitoină
- medicamente pentru nevralgie și migrene localizate - dihidroergotamină, ergotamină
- medicamente pentru somnolență extremă și alte probleme de somn - modafinil
- medicament pentru psihoză și sindrom Tourette - pimozidă
- medicamente pentru anestezie – alfentanil, fentanil
- medicamente numite imunosupresoare – ciclosporină, sirolimus, tacrolimus

BRUKINSA împreună cu alimente

Grepfrutul și portocalele roșii (de Sevilla) trebuie consumate cu prudență în perioada în care luați BRUKINSA. Aceasta pentru că poate crește cantitatea de BRUKINSA din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. BRUKINSA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă BRUKINSA dăunează fătului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu BRUKINSA și timp de cel puțin o lună după tratament. O metodă de contracepție de barieră (de exemplu, prezervative) trebuie să se utilizeze împreună cu contraceptivele hormonale, cum ar fi pilulele sau dispozitive contraceptive.

- Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament. BRUKINSA poate trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți obosit sau amețit după ce luați BRUKINSA, ceea ce v-ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

BRUKINSA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați BRUKINSA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 320 mg pe zi (4 capsule) în fiecare zi, fie ca 4 capsule o dată pe zi, fie ca 2 capsule dimineața și 2 capsule seara.

Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza.

Luați capsulele pe gură, cu un pahar de apă, cu sau fără alimente.

Luați capsulele la aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

BRUKINSA acționează cel mai bine când este înghițit întreg. Prin urmare, înghițiți capsulele întregi. Nu le deschideți, sfărâmați sau mestecați.

Dacă luați mai mult BRUKINSA decât trebuie

Dacă luați mai mult BRUKINSA decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic. Luați cu dumneavoastră pachetul cu capsule și acest prospect.

Dacă uitați să luați BRUKINSA

Dacă omiteți o doză, luați-o la următoarea oră programată, cu revenirea la programul normal în ziua următoare. Dacă luați BRUKINSA o dată pe zi, luați doza următoare în ziua următoare. Dacă luați medicamentul de două ori pe zi, dimineața și seara și ați uitat să-l luați dimineața, luați doza următoare seara. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală despre când să luați următoarea doză.

Dacă încetați să luați BRUKINSA

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați BRUKINSA și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- erupție proeminentă pe piele însoțită de mâncărimi, dificultăți de respirație, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului – este posibil să aveți o reacție alergică la medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră, frisoane, dureri de corp, senzație de oboseală, simptome de răceală sau gripă, senzație de lipsă de aer, urinare frecventă și dureroasă – acestea pot fi semne ale unei infecții (virale, bacteriene sau fungice). Acestea pot include infecții ale nasului, sinusurilor sau gâtului (infecție a tractului respirator superior), pneumonie sau infecții ale tractului urinar.
- învinețire sau tendință crescută de învinețire; contuzii
- hemoragie
- dureri musculare și de oase
- erupție pe piele
- infecție a plămânilor (infecție a tractului respirator inferior)
- amețală
- diaree; este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă administreze lichide și săruri de substituție sau un alt medicament
- tuse
- oboseală
- tensiune arterială crescută
- constipație/sânge în urină
- analize de sânge care arată scăderea numărului de celule sanguine. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze analize de sânge în timpul tratamentului cu BRUKINSA pentru a verifica numărul celulelor sanguine.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- umflare a mâinilor, gleznelor sau labelor picioarelor
- sângerări nazale
- mâncărime a pielii
- mici puncte sângerânde sub piele/bătăi rapide ale inimii, întreruperi ale bătăilor inimii, puls slab sau neuniform, amețală, senzație de lipsă de aer, senzație de disconfort în piept (simptome de probleme de ritm al inimii)
- slăbiciune/număr scăzut de globule albe din sânge, însoțit de febră (neutropenie febrilă)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- reactivarea hepatitei B (dacă ați avut hepatita B, ar putea reveni)
- hemoragie intestinală (sânge în scaun)
- în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar și fără tratament au apărut niveluri neobișnuite de substanțe chimice în sânge provocate de descompunerea rapidă a celulelor de cancer (sindrom de liză tumorală)

Cu frecvență necunoscută:

- Înroșire și exfoliere a pielii pe o suprafață mare a corpului, care poate fi însoțită de mâncărimi

sau dureroasă (dermatită exfoliativă generalizată)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BRUKINSA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BRUKINSA

- Substanța activă este zanubrutinib. Fiecare capsulă conține zanubrutinib 80 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - conținutul capsulei: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, lauril sulfat de sodiu (E487), siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu (vezi pct. 2 „BRUKINSA conține sodiu”).
 - învelișul capsulei: gelatină și dioxid de titan (E171)
 - cerneala de imprimare: shellac (E904), oxid de fer negru (E172) și propilen glicol (E1520).

Cum arată BRUKINSA și conținutul ambalajului

BRUKINSA este o capsulă albă până la aproape albă având textul „ZANU 80” inscripționat cu cerneală neagră pe o parte.

Capsulele sunt furnizate într-un flacon din plastic cu capac securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Luxembourg/Luxemburg
BeiGene France sarl
Tél/Tel: 0800 85520

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

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

Danmark
BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

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

Deutschland
Beigene Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Nederland
BeiGene Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Norge
BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

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

Österreich
BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

España
BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

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

France
BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

Portugal
BeiGene Portugal, Unipessoal Lda
Tel: 800 210 376

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.

România
Swixx Biopharma S.R.L

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.