

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BRUKINSA 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg zanubrutiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Bela do belkasta neprosojna trda kapsula dolžine 22 mm s črnim napisom »ZANU 80«.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BRUKINSA je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM), ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje, ali za prvo zdravljenje bolnikov, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo in imunoterapijo.

Zdravilo BRUKINSA je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z limfomom marginalne cone (MZL – marginal zone lymphoma), ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravljenje na podlagi protiteles proti CD20.

Zdravilo BRUKINSA je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično limfocitno levkemijo (CLL – chronic lymphocytic leukemia).

Zdravilo BRUKINSA je v kombinaciji z obinutuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z refraktarnim ali recidivnim folikularnim limfomom (FL), ki so pred tem prejeli najmanj dve sistemski terapiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tem zdravilom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Priporočen celotni dnevni odmerek zanubrutiniba je 320 mg. Odmerek se daje enkrat dnevno (4 kapsule po 80 mg) ali razdeljeno v dva odmerka po 160 mg dvakrat dnevno (dve kapsuli po 80 mg). Zdravljenje z zdravilom BRUKINSA je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Zdravilo BRUKINSA v kombinaciji z obinutuzumabom

Zanubrutinib je treba pred infuzijo obinutuzumaba dajati peroralno. Priporočeni odmerek je 1.000 mg obinutuzumaba intravensko na 1., 8. in 15. dan prvega cikla ter na 1. dan vsakega 28-dnevnega cikla od 2. do 6. cikla. Po presoji zdravnika se lahko obinutuzumab namesto 1.000 mg na 1. dan 1. cikla daje 100 mg na 1. dan in 900 mg na 2. dan 1. cikla. Lahko se predpiše vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (ena infuzija na vsaka dva meseca do dveh let). Za dodatne informacije o odmerjanju, vključno s premedikacijo pred vsako infuzijo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za obinutuzumab.

Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov:

Priporočene prilagoditve odmerka zanubrutiniba zaradi neželenih učinkov 3. stopnje ali več so na voljo v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželen učinek	Pojav neželenih učinkov	Prilagoditev odmerka (začetni odmerek: 320 mg enkrat dnevno ali 160 mg dvakrat dnevno)
Nehematološke toksičnosti ≥ 3 . stopnje Febrilna nevtropenija 3. stopnje Trombocitopenija 3. stopnje z močnejšimi krvavitvami Nevtropenija 4. stopnje (v trajanju > 10 zaporednih dni) Trombocitopenija 4. stopnje (v trajanju > 10 zaporednih dni)	Prvič	Prekinitev jemanja zdravila BRUKINSA Ko se toksičnost zmanjša na ≤ 1 . stopnjo ali do izhodiščnega stanja: nadaljujte s 320 mg enkrat dnevno ali 160 mg dvakrat dnevno
	Drugič	Prekinitev jemanja zdravila BRUKINSA Ko se toksičnost zmanjša na ≤ 1 . stopnjo ali do izhodiščnega stanja: nadaljujte s 160 mg enkrat dnevno ali 80 mg dvakrat dnevno
	Tretjič	Prekinitev jemanja zdravila BRUKINSA Ko se toksičnost zmanjša na ≤ 1 . stopnjo ali izhodiščnega stanja: Nadaljujte z 80 mg enkrat dnevno
	Četrtrič	Ukinite zdravilo BRUKINSA

Asimptomatske limfocitoze ne smete obravnavati kot neželeni učinek, bolniki pa morajo nadaljevati z jemanjem zdravila BRUKINSA.

Za prilagoditev odmerka obinutuzumaba pri neželenih učinkih glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za obinutuzumab.

Prilagoditve odmerka pri sočasnem zdravljenju

Prilagoditve odmerka za uporabo z zaviralci ali induktorji CYP3A (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2):

Preglednica 2: Priporočene prilagoditve odmerkov, kadar se jih jemlje sočasno z drugimi zdravili

CYP3A	Sočasno uporabljeno zdravilo	Priporočeni odmerek
Zaviranje	Močan zaviralec CYP3A (npr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg enkrat dnevno
	Zmeren zaviralec CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, sok grenivke, seviljske pomaranče)	80 mg dvakrat dnevno

CYP3A	Sočasno uporabljeno zdravilo	Priporočeni odmerek
Indukcija	Močan induktor CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampin, šentjanževka) Zmeren induktor CYP3A (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin)	Izogibajte se sočasni uporabi; razmislite o drugih učinkovinah z manjšo indukcijo CYP3A

Izpuščeni odmerek:

Za nadomestitev pozabljenega odmerka ne smete vzeti dvojnega odmerka. Če odmerka bolnik ne vzame ob predvidenem času, je treba naslednji odmerek vzeti ob običajnem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Posebna prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) ni potrebna.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, ocenjeno s formulo Cockcroft-Gault) se prilagajanje odmerka ne priporoča. Na voljo je malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic in ESRD ($N = 12$). Bolnike s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) ali na dializi je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditve odmerka niso potrebne pri bolnikih z blago (razreda A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughu). V kliničnih študijah z zdravilom BRUKINSA so zdravili bolnike z blago ali zmerno okvaro jeter. Priporočeni odmerek zdravila BRUKINSA za bolnike s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) je 80 mg peroralno dvakrat dnevno. Varnost zdravila BRUKINSA pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni bila ocenjena. Te bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava neželenih učinkov zdravila BRUKINSA (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BRUKINSA pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Na voljo ni podatkov.

Način uporabe

Zdravilo BRUKINSA je namenjeno za peroralno uporabo. Trde kapsule se lahko vzame s hrano ali brez. Bolnikom moramo naročiti, naj pogoltnejo celo kapsulo z vodo in je ne odpirajo, lomijo ali žvečijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krvavitev

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BRUKINSA, so se pojavili resni hemoragični dogodki, vključno s smrtnim izidom. Pri bolnikih so poročali o krvavitvah 3. in višje stopnje, vključno z intrakranialnimi in gastrointestinalnimi krvavitvami, hematurijo in hemotoraksum (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s

hematotoksičnimi malignostmi je prišlo do krvavitev vseh stopenj, vključno s purpuro in petehijami. Mehanizem krvavitev ni v celoti pojasnjen.

Zdravilo BRUKINSA lahko poveča tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki prejema antitrombotično ali antikoagulantno zdravljenje, zato je bolnike treba spremljati glede znakov krvavitev. Odmerek bo morda treba prilagoditi pri neželenih učinkih 3. ali višje stopnje, kakor je priporočeno (glejte poglavje 4.2). Varfarina ali drugih antagonistov vitamina K se ne sme dajati sočasno z zdravilom BRUKINSA. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov krvavitev ter pogosto pregledovati celotno krvno sliko. Pri sočasni uporabi zdravila BRUKINSA razmislite o koristih in tveganjih antikoagulantnega ali antiagregacijskega zdravljenja. Razmislite o koristih in tveganjih o prenehanju jemanja zanubrutiniba za obdobje 3–7 dni pred in po kirurškem posegu, glede na vrsto operacije in tveganje za krvavitve.

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom BRUKINSA, so se pojavile okužbe (vključno z bakterijskimi, virusnimi, glivičnimi okužbami ali sepsa) in oportunistične okužbe (npr. okužbe z virusnim herpesom, kriptokokom, Aspergillusom in s Pneumocystis jiroveci) s smrtnim izidom ali brez. Pri bolnikih so se pojavile okužbe 3. ali višje stopnje (glejte poglavje 4.8). Najpogostejša okužba 3. ali višje stopnje je bila pljučnica. Prišlo je tudi do okužb zaradi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom BRUKINSA je treba pridobiti bolnikov status HBV. Pri bolnikih, ki so HBV pozitivni ali imajo pozitiven serološki pregled na hepatitis B, se pred uvedbo zdravljenja posvetujte s strokovnjakom za bolezni jeter. Bolnike skrbno spremljajte v skladu z medicinskimi standardi, da ne pride do reaktivacije hepatitisa B.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za okužbe, razmislite o profilaksi v skladu s standardno oskrbo. Spremljajte bolnike glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdravite.

Citopenije

Pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, ki so se zdravili z zdravilom BRUKINSA, so na podlagi laboratorijskih preiskav poročali o citopenijah 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem mesečno opravite pregled kompletne krvne slike (glejte poglavje 4.2).

Druge primarne malignosti

Pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, zdravljenimi z zdravilom BRUKINSA, so se pojavile druge primarne malignosti, vključno z nekožnim karcinomom. Najpogostejša druga primarna malignost je bila kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom kože). Bolnikom svetujte, naj uporabljajo zaščito pred soncem.

Atrijska fibrilacija in undulacija

Pri bolnikih s hematološkimi malignostmi, ki so se zdravili z zdravilom BRUKINSA, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčne bolezni, hipertenzijo, akutnimi okužbami in starejših (≥ 65 let), sta se pojavili atrijska fibrilacija in atrijska undulacija. Nadzorujte znake in simptome atrijske fibrilacije in atrijske undulacije ter ustrezno ukrepajte.

Sindrom tumorske lize

Pri monoterapiji z zanubrutinibom so redko poročali o sindromu tumorske lize, zlasti pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi kronične limfocitne levkemije (CLL – chronic lymphocytic leukaemia). Ocenite relevantna tveganja (npr. veliko tumorsko breme ali raven sečne kisline v krvi) in sprejmite ustrezne previdnostne ukrepe. Bolnike natančno spremljajte in ustrezno zdravite.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila BRUKINSA uporabljati visoko učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo BRUKINSA vsebuje natrij

Zdravilo BRUKINSA vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zanubrutinib se presnavlja predvsem z encimom citokroma P450 3A (CYP3A).

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo zanubrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zdravila BRUKINSA in zdravil, ki močno ali zmerno zavirajo CYP3A, lahko poveča izpostavljenost zanubrutinibu.

Močni zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola (močan zaviralec CYP3A) je pri zdravih prostovoljcih zvišala vrednosti C_{max} zanubrutiniba za 2,6-krat in AUC za 3,8-krat. Sočasno dajanje več odmerkov močnih zaviralcev CYP3A vorikonazola in klaritromicina pri bolnikih z malignomi celic B je povzročilo povečanje izpostavljenosti zanubrutinibu za 3,30-krat oz. 1,92-krat za normalizirano vrednost AUC_{0-24h} ter za 3,29-krat oz. 2,01-krat za normalizirano vrednost C_{max} .

Če je treba uporabiti močen zaviralec CYP3A (npr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), zmanjšate odmerek zdravila BRUKINSA na 80 mg (ena kapsula) za čas uporabe zaviralca. Bolnike skrbno nadzirajte glede pojava toksičnih učinkov in upoštevajte usmeritve glede prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Zmerni zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje več odmerkov zmernih zaviralcev CYP3A flukonazola in diltiazema pri bolnikih z malignomi celic B je povzročilo povečanje izpostavljenosti zanubrutinibu za 1,88-krat oz. 1,62-krat za normalizirano vrednost AUC_{0-24h} ter za 1,81-krat oz. 1,62-krat za normalizirano vrednost C_{max} .

Če je treba uporabiti zmeren zaviralec CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grenivkin sok, seviljske pomaranče), zmanjšajte odmerek zdravila BRUKINSA na 160 mg (dve kapsuli) za čas uporabe zaviralca. Bolnike skrbno nadzirajte glede pojava toksičnih učinkov in upoštevajte usmeritve glede prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Šibki zaviralci CYP3A

Simulacije v pogojih na tešče kažejo, da lahko šibki zaviralci CYP3A (npr. ciklosporin in fluvoksamin) zvišajo AUC zanubrutiniba za < 1,5-krat. V kombinaciji s šibkimi zaviralci odmerka ni treba prilagoditi. Bolnike skrbno nadzirajte glede pojava toksičnih učinkov in po potrebi upoštevajte usmeritve glede prilagoditve odmerka.

Med zdravljenjem z zdravilom BRUKINSA je potrebna previdnost pri uživanju grenivkega soka in seviljskih pomaranč, saj vsebujejo zmerne zaviralce CYP3A (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo zanubrutiniba v plazmi

Sočasna uporaba zanubrutiniba in močnih ali zmernih induktorjev CYP3A lahko zmanjša plazemske koncentracije zanubrutiniba.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampina (močan induktor CYP3A) pri zdravih posameznikih je zmanjšala vrednost $C_{\max}$ zanubrutiniba za 92 %, vrednost AUC pa za 93 %. Izogibajte se sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampin, šentjanževka) in zmernih induktorjev (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) (glejte poglavje 4.2). Sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifabutina (zmeren induktor CYP3A) je pri zdravih posameznikih zmanjšala vrednost $C_{\max}$ zanubrutiniba za 48 %, vrednost AUC pa za 44 %. Med zdravljenjem z zdravilom BRUKINSA se šibki induktorji CYP3A lahko uporabljajo previdno.

Učinkovine, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine

Pri sočasni uporabi z učinkovinami, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine (zaviralci protonske črpalke, antagonisti receptorjev H2) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki zanubrutiniba.

Učinkovine, katerih koncentracije v plazmi se lahko spremenijo zaradi zanubrutiniba.

Zanubrutinib je šibek induktor CYP3A in CYP2C19. Sočasna uporaba zanubrutiniba lahko zmanjša plazemsko koncentracijo zdravil, ki so substrati teh encimov.

Substrati CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov zanubrutiniba je zmanjšala vrednost $C_{\max}$ midazolama (substrata CYP3A) za 30 %, vrednost AUC pa za 47 %.

Zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo s CYP3A (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimoizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), je treba uporabljati previdno, saj lahko zanubrutinib zmanjša plazemsko izpostavljenost tem zdravilom.

Substrati CYP2C19

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov zanubrutiniba je zmanjšala vrednost $C_{\max}$ omeprazola (substrata CYP2C19) za 20 %, vrednost AUC pa za 36 %. Zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. S-mefenitoin), je treba uporabljati previdno, saj lahko zanubrutinib zmanjša plazemsko izpostavljenost tem zdravilom.

Drugi substrati CYP

Klinično pomembnih razlik pri sočasni uporabi z zanubrutinibom niso opazili v farmakokinetiki S-varfarina (substrata CYP2C9).

Sočasna uporaba s substrati/zaviralci transporta

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov zanubrutiniba je zvišala vrednost $C_{\max}$ digoksina (substrata P-gp) za 34 %, vrednost AUC pa za 11 %. Pri sočasni uporabi z zanubrutinibom niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki rosuvastatina (substrata BCRP).

Bodite previdni pri sočasni uporabi s peroralnimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin), saj lahko zanubrutinib zviša njihovo koncentracijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko zdravilo BRUKINSA povzroči poškodbe ploda, če se ga daje nosečnicam (glejte poglavje 5.3). Ženske se morajo izogniti zanositvi med jemanjem zdravila BRUKINSA in še en mesec po končanem zdravljenju. Zato morajo ženske v rodni dobi med jemanjem

zdravila BRUKINSA in še en mesec po končanem zdravljenju uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo. Trenutno ni znano, ali lahko zanubrutinib zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, zato naj ženske poleg hormonske kontracepcije uporabljajo še pregradno metodo. Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo, da ženske v rodni dobi opravijo test nosečnosti.

Nosečnost

Zdravila BRUKINSA ne smete uporabljati med nosečnostjo. Podatkov o uporabi zdravila BRUKINSA pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni podatkov o tem, ali se zanubrutinib ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri človeku, nobene neklinične študije niso bile izvedene. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Brukina je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Pri podganjih samcih in samicah niso opazili učinka na plodnost, vendar so zaznali morfološke nepravilnosti v spermi in večje postimplantacijske izgube pri odmerku 300 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BRUKINSA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo BRUKINSA, so poročali o utrujenosti, omotici in asteniji, kar je treba upoštevati, ko se ocenjuje bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Monoterapija z zanubrutinibom

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) pri monoterapiji z zanubrutinibom so bili okužba zgornjih dihal[§] (36 %), podplutbe[§] (32 %), krvavitev/hematom[§] (30 %), nevtropenija[§] (30 %), mišično-skeletne bolečine[§] (27 %), izpuščaj[§] (25 %), pljučnica[§] (24 %), driska[§] (21 %) in kašelj[§] (21 %) (preglednica 3).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje (> 3 %) pri monoterapiji z zanubrutinibom so bili nevtropenija[§] (21 %), pljučnica[§] (14 %), hipertenzija (8 %), trombocitopenija[§] (6 %), anemija (6 %) in krvavitev/hematom (4 %).

4,8 % odstotkov bolnikov od 1550, zdravljenih z zanubrutinibom, je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitev zdravljenja, je bila pljučnica[§] (2,6 %). Neželeni učinek, ki je privedel do zmanjšanja odmerka, se je pojavil pri 5,0 % bolnikov.

Zanubrutinib v kombinaciji z obinutuzumabom

Najpogostejši neželeni učinki (≥ 20 %) pri zdravljenju z zanubrutinibom v kombinaciji z obinutuzumabom so bili trombocitopenija[§] (37 %), nevtropenija[§] (31 %) in utrujenost[§] (27 %) (preglednica 4).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje (> 3 %) pri zdravljenju z zanubrutinibom v kombinaciji z obinutuzumabom so bili nevtropenija[§] (25 %), trombocitopenija[§] (16 %), pljučnica[§] (15 %) in anemija (5 %).

4,9 % od 143 bolnikov, zdravljenih z zanubrutinibom v kombinaciji z obinutuzumabom, je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prekinitve zdravljenja, je bila pljučnica[§] (4,2 %). Neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so se pojavili pri 7,0 % bolnikov.

Število trombocitov se je zmanjšalo[†] (glede na laboratorijske vrednosti) pri 65 % (vse stopnje) in 12 % (3. in 4. stopnje) bolnikov, ki so prejeli zanubrutinib skupaj z obinutuzumabom, v primerjavi s 43 % (vse stopnje) in 11 % (3. in 4. stopnje) bolnikov, ki so prejeli obinutuzumab. Pri vseh stopnjah in pri 3. in 4. stopnji se je število trombocitov zmanjšalo pri 39 % in 7,8 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo obinutuzumaba.

Seznam neželenih učinkov

Varnostni profil temelji na zbranih podatkih 1550 bolnikov z malignostmi B-celic, vključno z bolniki s kronično limfocitno levkemijo (N = 938), Waldenströmovo makroglobulinemijo (N = 249), limfomom plaščnih celic (N = 140), limfomom marginalne cone (N = 93), folikularnim limfomom (N = 59) in drugimi vrstami malignomov celic B (N = 71), zdravljenih z zdravilom BRUKINSA, iz kliničnih preskušanj z mediano trajanja izpostavljenosti 34,41 meseca.

Varnostni profil zanubrutiniba v kombinaciji z obinutuzumabom temelji na podatkih, zbranih v študiji ROSEWOOD, v kateri so analizirali podatke 143 bolnikov s FL, zdravljenih z zdravilom BRUKINSA skupaj z obinutuzumabom, z mediano trajanja izpostavljenosti 12,35 mesecev.

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom BRUKINSA v monoterapiji ali v kombinaciji z obinutuzumabom zaradi malignosti B-celic, so navedeni v preglednicah 3 in 4, glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri monoterapiji z zanubrutinibom o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih z malignostmi B-celic (n = 1550)

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Vse stopnje* (%)	Stopnja 3 ali višja (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal [§]	zelo pogosti (36)	2
	pljučnica ^{§#}	zelo pogosti (24)	14
	pljučnica	zelo pogosti (15)	8
	okužba spodnjih dihal	pogosti (5)	< 1
	okužba sečil	zelo pogosti (14)	2
	bronhitis	pogosti (4)	< 1
	reaktivacija hepatitisa B	občasni (< 1)	< 1
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	nevtropenija [§]	zelo pogosti (30)	21
	febrilna nevtropenija	pogosti (2)	2
	trombocitopenija [§]	zelo pogosti (18)	6
	anemija [§]	zelo pogosti (16)	6
Bolezni živčevja	omotica [§]	zelo pogosti (12)	< 1

Srčne bolezni	atrijska fibrilacija in undulacija	pogosti (5)	2
Žilne bolezni	podplutbe [§]	zelo pogosti (32)	< 1
	kontuzija	zelo pogosti (20)	0
	petehije	pogosti (7)	< 1
	purpura	pogosti (5)	< 1
	ekhimioza	pogosti (3)	< 1
	krvavitev/hematom [§] #	zelo pogosti (30)	3
	hematurija	zelo pogosti (11)	< 1
	epistaksa	pogosti (8)	< 1
	krvavitev v prebavilih	redki (< 1)	< 1
	hipertenzija [§]	zelo pogosti (17)	8
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti (21)	2
	zaprtje	zelo pogosti (14)	< 1
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj [§]	zelo pogosti (25)	< 1
	pruritus	pogosti (8)	< 1
	splošni eksfoliativni dermatitis	neznana	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine [§]	zelo pogosti (27)	2
	artralgija	zelo pogosti (15)	< 1
	bolečine v hrbtu	zelo pogosti (12)	< 1
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost [§]	zelo pogosti (18)	1
	utrujenost	zelo pogosti (14)	1
	astenija	pogosti (4)	< 1
	periferni edem	pogosti (9)	< 1
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj [§]	zelo pogosti (21)	< 1
Presnovne in prehranske motnje	sindrom tumorske lize ^{§#}	redki (< 1)	< 1
Preiskave[†]	zmanjšano število nevtrofilcev ^{†±}	zelo pogosti (52)	22
	zmanjšano število trombocitov ^{†±}	zelo pogosti (39)	8
	zmanjšana raven hemoglobina ^{†±}	zelo pogosti (26)	4

* Stopnje so ocenili na podlagi enotnih meril za neželene učinke ameriškega Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI-CTCAE –National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.03.

[†] Na podlagi laboratorijskih preiskav

[±] Odstotki temeljijo na številu bolnikov, ki imajo na voljo tako izhodiščno kot vsaj eno oceno po izhodišču.

[§] Vključuje več izrazov za neželene učinke

[#] Vključuje dogodke s smrtnim izidom.

Preglednica 4: Neželeni učinki pri zdravljenju z zanubrutinibom v kombinaciji z obinutuzumabom, o katerih so poročali v študiji ROSEWOOD (BGB-3111-212) pri bolnikih s folikularnim limfomom (n = 143)

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA		
		Vse stopnje* (%)	Stopnja ≥ 3 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal [§]	zelo pogosti (14)	< 1
	pljučnica ^{§#}	zelo pogosti (20)	15
	pljučnica	zelo pogosti (13)	11
	okužba spodnjih dihal	pogosti (4)	< 1
	okužba sečil [§]	pogosti (10)	2
	bronhitis	pogosti (2)	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija [§]	zelo pogosti (37)	16
	nevtropenija [§]	zelo pogosti (31)	25
	anemija [§]	zelo pogosti (12)	5
Bolezni živčevja	omotica [§]	pogosti (4)	0
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija in undulacija [§]	pogosti (3)	1
Žilne bolezni	krvavitev/hematom [§]	zelo pogosti (16)	< 1
	epistaksa	pogosti (5)	0
	hematurija	pogosti (<1)	0
	podplutbe [§]	zelo pogosti (15)	0
	kontuzija	zelo pogosti (8)	0
	petehije	pogosti (6)	0
	purpura	pogosti (2)	0
	ekhimoza	pogosti (1)	0
	hipertenzija [§]	pogosti (4)	< 1
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti (19)	3
	zaprtje	zelo pogosti (13)	0
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj [§]	zelo pogosti (10)	0
	pruritus	zelo pogosti (7)	0
	splošni ekfoliativni dermatitis	neznana	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišičnoskeletne bolečine [§]	zelo pogosti (18)	2
	bolečine v hrbtu	zelo pogosti (11)	< 1
	artralgija	pogosti (4)	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost [§]	zelo pogosti (27)	1
	utrujenost	zelo pogosti (15)	0
	astenija	pogosti (12)	< 1
	periferni edem	pogosti (2)	0
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj [§]	zelo pogosti (13)	0
Preiskave ^{†±}	zmanjšano število trombocitov ^{†±}	zelo pogosti (65)	12
	zmanjšano število nevtrofilcev ^{†±}	zelo pogosti (48)	18
	zmanjšana raven hemoglobina ^{†±}	zelo pogosti (31)	< 1

* Stopnje so ocenili na podlagi enotnih meril za neželene učinke ameriškega Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI-CTCAE –National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, različica 5.0).

[†] Na podlagi laboratorijskih preiskav

[§] Vključuje več izrazov za neželene učinke

[#] Vključuje dogodke s smrtnim izidom

[±] Odstotki temeljijo na številu bolnikov, ki imajo na voljo tako izhodiščno kot vsaj eno oceno po izhodišču.

Druge posebne populacije

Starejši

Med 1550 bolniki, ki so se zdravili z zdravilom BRUKINSA v monoterapiji, jih je bilo 61,3 % starih 65 let ali več. Pojavnost neželenih učinkov 3. ali višje stopnje je bila nekoliko višja pri starejših bolnikih, zdravljenih z zanubrutinibom (69,6 % bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 62,7 % bolnikov, starih < 65 let). Pri bolnikih, starih 65 let ali več, in mlajših ni bilo klinično pomembnih razlik v varnosti.

Od 143 bolnikov, zdravljenih z zdravilom BRUKINSA v kombinaciji z obinutuzumabom, jih je bilo 42,0 % starih 65 let ali več. Pojavnost neželenih učinkov 3. ali višje stopnje je bila nekoliko višja pri starejših bolnikih, zdravljenih z zanubrutinibom v kombinaciji z obinutuzumabom (70 % bolnikov, starih ≥ 65 let, v primerjavi s 62,7 % bolnikov, starih < 65 let). Pri bolnikih, starih 65 let ali več, in mlajših ni bilo klinično pomembnih razlik v varnosti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BRUKINSA pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravilo BRUKINSA ni specifičnega antidota. Bolnike, pri katerih je prišlo do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno spremljati in jim nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antineoplastična zdravila, zaviralci Brutonove tirozin kinaze, oznaka ATC: L01EL03.

Mehanizem delovanja

Zanubrutinib je zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTK). Zanubrutinib tvori kovalentno vez s cisteinskim ostankom na aktivnem mestu BTK, kar povzroči zaviranje aktivnosti BTK. BTK je signalna molekula B-celičnega antigenskega receptorja (BCR) in citokinskih receptorskih poti. BTK v celicah B signalizira rezultate pri aktivaciji poti, potrebnih za proliferacijo, izmenjavo, kemotakso in adhezijo celic B.

Farmakodinamični učinki

Zasedenost BTK v mononuklearnih celicah periferne venske krvi (PBMC) in biopsijah bezgavk

Mediana zasedenost BTK v mononuklearnih celicah perifere krvi pri bolnikih z malignostmi celic B se je v stanju dinamičnega ravnovesja pri skupnem dnevnom odmerku 320 g 100-odstotno ohranila v

obdobju 24 ur. Mediana zasedenost BTK v bezgavkah v stanju dinamičnega ravnovesja je po priporočenem odmerku znašala od 94 % do 100 %.

Učinek na interval QT/QTc in elektrofiziologija srca

Pri priporočenih odmerkih (320 mg enkrat na dan ali 160 mg dvakrat na dan) ni bilo klinično pomembnih učinkov na interval QTc. Pri enkratnem odmerku, ki je bil enak 1,5-kratniku največjega priporočenega odmerka (480 mg), zanubrutinib ni povzročil klinično pomembnega podaljšanja intervala QT (tj. ≥ 10 msec).

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki z Waldenströmovo makroglobulinemijo (WM)

Varnost in učinkovitost zdravila BRUKINSA pri WM so ocenili v randomizirani, odprti, multicentrični študiji, ki je primerjala zanubrutinib in ibrutinib (študija ASPEN, BGB-3111-302) pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zaviralci BTK. Za vključitev primerni bolniki so bili stari vsaj 18 let ter so imeli klinično in dokončno histološko diagnozo recidivne/refraktorne WM oziroma še niso bili zdravljeni, če je njihov zdravnik presodil, da niso primerni za standardne režime kemoimunoterapije. Bolniki so morali izpolnjevati vsaj en pogoj za zdravljenje v skladu z merili za soglasje Sedme mednarodne delavnice o Waldenströmovi makroglobulinemiji (IWW – International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia) in imeti izmerljivo bolezen, opredeljeno kot koncentracijo IgM v serumu $> 0,5$ g/dl. Bolniki z mutacijo MYD88 (MYD88^{MUT}) so bili razporejeni v kohorto 1 (N = 201) in so bili randomizirani v razmerju 1 proti 1 bodisi za prejemanje zanubrutiniba 160 mg dvakrat na dan (skupina A) bodisi za prejemanje ibrutiniba 420 mg enkrat na dan (skupina B) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Preiskovanci, pri katerih so s sekvenciranjem genov ugotovili divji tip MYD88 (MYD88^{WT}) (po ocenah prisoten pri približno 10 % vključenih preiskovancev), so bili vključeni v kohorto 2 (N = 28) in so prejeli zanubrutinib 160 mg dvakrat na dan v tretji, nerandomizirani skupini študije (skupini C).

V kohorti 1 (MYD88^{MUT}) je bila mediana starost 70 let (razpon 38 do 90 let); 71 % bolnikov, ki so prejeli ibrutinib, in 60 % bolnikov, ki so prejeli zanubrutinib, je bilo starejših od 65 let. 33 % preiskovancev v skupini z zunubrutinibom in 22 % v skupini z ibrutinibom je bilo starejših od 75 let. 67 % je bilo moških in 91 % je bilo belcev. Ob vstopu v študijo je imelo 44 % bolnikov v skupini z ibrutinibom in 46 % bolnikov v skupini z zunubrutinibom visok rezultat po mednarodnem prognostičnem sistemu ocenjevanja (IPSS – International Prognostic Scoring System). Stoštiriinšestdeset bolnikov je imelo recidivno ali refraktorno bolezen; mediano število predhodnih zdravljenj je znašalo 1 (razpon 1 do 8).

Primarno merilo izida je bila stopnja popolnega odziva (CR – Complete Response) ali zelo dober delni odziv (VGPR – Very Good Partial Response), na podlagi ocene neodvisnega revizijskega odbora (IRC – independent review committee) in s prilagoditvijo meril odziva, posodobljenih na šesti mednarodni delavnici IWW. Sekundarni opazovani dogodki za kohorto 1 vključujejo visoko stopnjo odziva (MRR – major response rate), trajanje odziva, stopnjo CR ali VGPR po ugotovitvah raziskovalca in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival).

Za testiranje superiornosti kar zadeva primarni opazovani dogodek VGPR ali CR je bilo pred testiranjem v populaciji ITT (intent-to-treat) treba izvesti testiranje v analizi populaciji recidivnih/neodzivnih bolnikov. Povprečno spremljanje je trajalo 19,4 meseca.

Pri recidivnih/neodzivnih bolnikih je 19,8 % doseglo stopnjo VGPR v skupini ibrutinib in 28,9 % stopnjo CR v skupini zunubrutinib. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v analizi recidivnih/neodzivnih bolnikov (2-stranski $p = 0,1160$) ni bil značilen. Preglednica 5 povzema odzive, kot so bili ocenjeni s strani neodvisnega odbora za pregled (IRC) za populacijo recidivnih/neodzivnih bolnikov in analizo populacije ITT (intent-to-treat). Odzivi so bili opaženi pri zanubrutinibu v vseh podskupinah, vključno z bolniki z MYD88^{WT} (kohorta 2), ki so imeli stopnjo VGRP ali CR 26,9 % in MRR 50 %.

Preglednica 5: Primarna analiza odziva bolezni neodvisnega odbora za pregled (IRC – Independent Review Committee) (študija ASPEN)

Kategorija odziva	Recedivni/neodzivni		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Mediano trajanje spremljanja, meseci (razpon)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,5; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Stopnja VGPR ali CR, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95-% IZ ^a	11,7; 30,1	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Razlika tveganja (%) ^b	10,7		10,2	
95-% IZ ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-vrednost ^c	0,1160			
MRR (PR ali boljše), n (%)			77 (77,8)	79 (77,5)
95-% IZ ^a	65 (80,2)	65 (78,3)	(68,3; 85,5=	(68,1;85,1)
Razlika tveganja (%) ^b	-3,5		-0,5	
95-% IZ	(16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Trajanje pomembnega odziva				
Stopnja brez dogodka pri, (95-% IZ) 18 mesecev	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Odstotki temeljijo na N.

^a 2-stranski Clopper-Pearsonov 95-odstotni interval zaupanja.

^b Mantel-Haenszelova skupna razlika tveganja s 95-odstotnim intervalom zaupanja, izračunana z normalnim približkom in Satovo standardno napako, stratificirano s faktorji stratifikacije glede na IRT (združena stratuma CXCR4 WT in UNK) in starostno skupino (≤ 65 in > 65). Ibrutinib je referenčna skupina.

^c Na podlagi testa CMH, stratificiranega s faktorji stratifikacije glede na IRT (združena stratuma CXCR4 WT in UNK) in starostna skupina (≤ 65 in > 65).

^d Stopnje brez dogodka so ocenjene z metodo Kaplan-Meier s 95-% IZ, ki so ocenjeni s formulo Greenwood.

Na podlagi posodobljene zbirke podatkov je bila po oceni raziskovalca stopnja preživetja brez napredovanja bolezni in dogodkov pri 30 mesecih 77,6 % za ibrutinib in 84,9 % za zanubrutinib, z oceno skupnega razmerja ogroženosti 0,734 (95-% IZ: 0,380; 1,415).

Bolniki z limfomom marginalne cone (MZL – Marginal Zone Lymphoma)

Učinkovitost zanubrutiniba je bila ocenjena v odprtem, multicentričnem preskušanju II. faze z enim krakom, v katerega je bilo vključeno 68 bolnikov z MZL, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje na podlagi protiteles proti CD20 (študija MAGNOLIA, BGB-3111-214). Šestindvajset (38,2 %) bolnikov je imelo ektranodalni MZL, 26 (38,2 %) jih je imelo nodalni MZL, 12 (17,6 %) jih je imelo splenični MZL, pri štirih (6 %) bolnikih pa podvrsta ni bila znana. Zanubrutinib se je dajal peroralno v odmerku 160 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Mediana starost bolnikov je bila 70 let (razpon: od 37 do 95), od tega je bilo 53 % bolnikov moških. Mediani čas od začetne diagnoze je bil 61,5 mesecev (razpon: od 2,0 do 353,6). Mediano število predhodnih zdravljenj je bilo 2 (razpon: od 1 do 6), pri čemer je 27,9 % bolnikov prejelo 3 ali več linij sistemskega zdravljenja; 98,5 % (n = 67) bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo na osnovi rituksimaba in 85,3 % (n = 58) bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z alkilirajočimi učinkovinami; 5,9 % bolnikov (n = 4) je imelo predhodno presaditev matičnih celic. Triinšestdeset (92,6 %) bolnikov je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1. Dvaindvajset (32,4 %) bolnikov je imelo ob sprejemu v študijo neodzivno bolezen.

Odziv na tumor je bil opredeljen s klasifikacijo Lugano z leta 2014 za obe študiji, primarni opazovani dogodek učinkovitosti pa je bil skupna stopnja odziva, kot jo je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC – Independent Review Committee) (preglednica 6).

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z MZL, ki jih je ocenil neodvisni odbor za pregled (študija MAGNOLIA)

	Študija BGB-3111-214 (N = 66)*
ORR (95-% IZ)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Mediani DoR v mesecih (95-% IZ)	NE (25,0; NE)
Stopnja brez dogodka DoR ^b po 24 mesecih, % (95-% IZ)	72,9 (54,4; 84,9)
Mediani čas spremljanja v študiji, v mesecih (najmanj, največ)	28,04 (1,64; 32,89)

a Učinka pri dveh bolnikih v študiji BGB-3111-214 ni bilo mogoče oceniti zaradi centralne potrditve spremembe MZL v difuzni velikocelični limfom B.

b Stopnje brez dogodkov so bile ocenjene s Kaplan-Meierjevo metodo s 95-odstotnimi IZ, ocenjenimi z uporabo Greenwoodove formule.

ORR: skupna stopnja odziva, CR: popolni odziv, PR: delni odziv, DoR: trajanje odziva, IZ: interval zaupanja, NE: ocena ni mogoča.

V študiji BGB-3111-214 je bil mediani čas do odziva 2,79 meseca (razpon: od 1,7 do 11,1 meseca). Po medianem času spremljanja v študiji 28,04 meseca (razpon: od 1,64 do 32,89 meseca) mediana trajanja odziva (DoR), kot jo je ocenil IRC, ni bila dosežena (95-% IZ 25,0 mesecev do NE) in skupno 72,9 % (95 %-IZ od 54,4 do 84,9) odzivnih bolnikov je bilo ocenjenih, da so brez dogodkov 24 mesecev po začetnem odzivu.

Skupne stopnje odzivov so bile pri vseh treh tri različnih podvrstah MZL (ekstranodalni, nodalni in splenični) podobne.

Bolniki s kronično limfocitno levkemijo (CLL – Chronic Lymphocytic Leukaemia)

Učinkovitost zdravila BRUKINSA pri bolnikih s CLL je bila ocenjena v dveh randomiziranih kontroliranih preskušanjih.

Študija SEQUOIA (BGB-3111-304): Mednarodna, odprta, randomizirana študija 3. faze zanubrutiniba v primerjavi z bendamustinom in rituksimabom (BR) pri bolnikih s predhodno nezdravljeno CLL

Študija SEQUOIA (BGB-3111-304) je randomizirana multicentrična, odprta, aktivno nadzorovana študija 3. faze z monoterapijo z zanubrutinibom in bendamustinom v kombinaciji z rituksimabom pri 479 bolnikih s predhodno nezdravljeno CLL brez delecije 17p (del(17p)) (kraka A in B; kohorta 1). Krak C (kohorta 2) je multicentrično preskušanje monoterapije z enim krakom z zanubrutinibom pri 110 bolnikih s predhodno nezdravljeno CLL s centralno potrjeno delecijo del(17p).

V obe kohorti so bili vključeni bolniki, stari 65 let ali več, ter bolniki, stari od 18 do 65 let, ki niso bili primerni za kemoimunoterapijo s fludarabinom, ciklofosfamidom in rituksimabom (FCR).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile na splošno uravnotežene med krakom A (zanubrutinib) in krakom B (BR) kohorte 1. V obeh krakih je bila mediana starost 70,0 let, pri čemer je bil delež bolnikov, starih ≥ 75 let (26,1 %), nekoliko višji v kraku A v primerjavi s krakom B (22,3 %), delež bolnikov, starih 65–75 let, pa nekoliko nižji v kraku A (55,2 %) v primerjavi s krakom B (58,4 %). V kohorti 1 je imelo 92,7 % bolnikov izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 0 ali 1 (93,7 % v kraku A in

91,6 % v kraku B). V kohorti 2 (krak C, zanubrutinib) je imelo 87,3 % bolnikov izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 0 ali 1.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile na splošno podobne tudi med krakom A (zanubrutinib) v kohorti 1 in krakom C (zanubrutinib) v kohorti 2.

V kohorti 1 je bila randomizacija stratificirana glede na starost (< 65 let v primerjavi z ≥ 65 let), Binetov stadij (C v primerjavi z A ali B), mutacijski status imunoglobulinskega variabilnega območja težke verige (IGHV) (mutirana v primerjavi z nemutirano) in geografsko regijo (Severna Amerika v primerjavi z Evropo v primerjavi z Azijo in Pacifikom). Skupno je bilo randomiziranih 479 bolnikov (nabor za analizo z namenom zdravljenja [ITT, intent-to-treat]), 241 za neprekinjeno monoterapijo z zanubrutinibom in 238 za 6 ciklov zdravljenja z bendamustinom in rituksimabom (BR).

V kohorti 1 so bolniki v kraku A z zanubrutinibom prejeli 160 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. V kraku B so bolniki 6 ciklov prejeli bendamustin v odmerku 90 mg/m²/dan prva dva dneva vsakega cikla in rituksimab v odmerku 375 mg/m² v ciklu 1 ter v odmerku 500 mg/m² v 2. do 6. ciklu. Vsak cikel zdravljenja je trajal približno 28 dni. V kohorti 2 (krak C) so bolniki prejeli zanubrutinib po 160 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Pri kohorti 1 je bil primarni cilj študije preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), ki ga je ocenil neodvisni odbor za pregled (IRC). Sekundarni cilji študije so vključevali splošno stopnjo odziva na podlagi ocene IRC.

V kohorti 1 je bila mediana trajanja spremljanja PFS 25,0 meseca (razpon: od 0,0 do 41,4). Stopnja PFS po 24 mesecih je bila 85,5 % (95-% IZ: 80,1; 89,6) za zanubrutinib in 69,5 % (95-% IZ: 62,4; 75,5) za BR. V kohorti 2 je bila mediana trajanja spremljanja PFS 27,9 meseca (razpon: 1,0 do 38,8), stopnja PFS po 24 mesecih pa 88,9 % (95-% IZ: 81,3; 93,6). Stopnja ORR, kot jo je ocenil IRC, je bila v kohorti 2 90,0 % (95-% IZ: 82,8; 94,9). Mediana časa do delnega odziva ali višjega odziva, kot ga je ocenil IRC, je bila v skupini z zanubrutinibom 2,89 meseca v kohorti 1 (razpon: 1,8; 14,2) oziroma 2,86 meseca (razpon: 1,9; 13,9) v kohorti 2.

Rezultati učinkovitosti za kohorto 1 so predstavljeni v preglednici 7. Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS za oba kraka v kohorti 1 so prikazane na sliki 1.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti v študiji SEQUOIA

	Kohorta 1* Bolniki brez delecije Del(17p)	
Cilj študije	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustin + rituksimab (N = 238)
Preživetje brez napredovanja [†]		
Število dogodkov, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Napredovanje bolezni, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Smrt, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (95-% IZ), meseci ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1; NE)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
Vrednost P ^c	< 0,0001	
Celokupna stopnja odziva [†] % (95-% IZ)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Celokupna stopnja odziva: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: popoln odziv, CRi: popoln odziv z nepopolnim krvotvornim okrevanjem, nPR: nodularni delni odziv, PR: delni odziv, PR-L: delni odziv z limfocitomom, IZ: interval zaupanja, NE: ni ocenljivo, mediana časa spremljanja za PFS je bila 25,0 mesecev (95-% IZ: 24,6; 25,2).

* Nabor za analizo ITT

† Kot je ocenil neodvisni odbor za pregled.

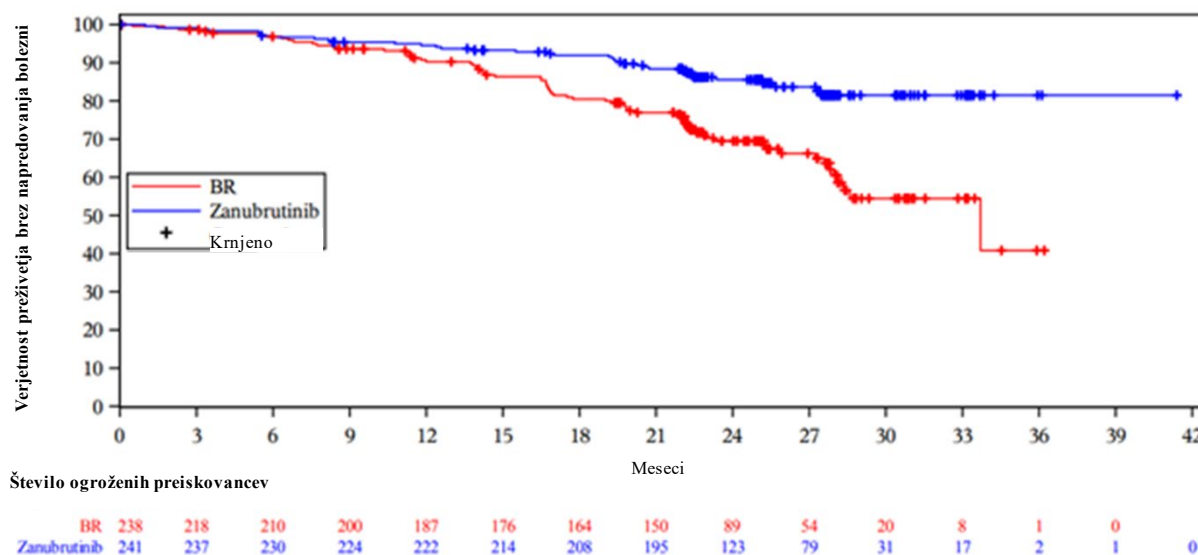
a Na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene.

b Na podlagi stratificiranega Coxovega regresijskega modela z bendamustinom + rituksimabom kot referenčno skupino.

c Na podlagi stratificiranega testa log-rank.

Pri posodobljeni ad hoc analizi z mediano spremljanja 33,5 meseca za PFS je PFS, ki ga je ocenil raziskovalec, ostalo skladno s primarno analizo s HR 0,33 (95 % IZ: 0,22–0,48, opisni $P < 0,0001$) v skupini z zanubrutinibom v primerjavi s skupino z BR. Mediana PFS ni bila dosežena za skupino z zanubrutinibom in je bila 39,2 meseca za skupino z BR. Po 36 mesecih po randomizaciji je bilo ocenjeno, da je 83,6 % bolnikov, zdravljenih z zanubrutinibom, in 55,1 % zdravljenih z BR brez napredovanja bolezni in živih. Pri medianem spremljanju 35,8 meseca, mediana OS ni bila dosežena za obe skupini; ocenjena stopnja OS v 36 mesecih je bila 90,9 % (95 % IZ: 86,3–94,0) v skupini z zanubrutinibom oziroma 89,5 % (95 % IZ: 84,2–93,1) v skupini z BR.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja ocene PFS s strani IRC v študiji SEQUOIA kohorta 1 (populacija ITT)



Študija ALPINE (BGB-3111-305): Randomizirana študija 3. faze z zanubrutinibom v primerjavi z ibrutinibom pri bolnikih s ponovljeno/neodzivno (R/R) CLL

Študija ALPINE (BGB-3111-305) je randomizirano, multicentrično, odprto, aktivno nadzorovano preskušanje 3. faze. Vanj je bilo vključenih 652 bolnikov s ponovljeno ali neodzivno CLL po vsaj enem predhodnem sistemskem zdravljenju. Bolniki so bili randomizirani na zanubrutinib 160 mg peroralno dvakrat na dan ali ibrutinib 420 mg peroralno enkrat na dan, zdravljenje pa so nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Randomizacija je bila stratificirana glede na starost (< 65 let proti ≥ 65 let), geografsko regijo (Kitajska v primerjavi z ostalimi regijami), status odpornosti (da ali ne) in status delecije del(17p)/TP53 mutacije (prisotna ali odsotna).

Osnovne demografske in bolezenske značilnosti so bile na splošno uravnotežene med obema krakoma zdravljenja v naboru analize ITT in pri prvih 415 randomiziranih bolnikih.

V naboru analize ITT je bilo 61,5 % bolnikov starih ≥ 65 let; mediana starost je bila 67,0 let v skupini z zanubrutinibom in 68,0 let v skupini z ibrutinibom. Večina bolnikov v obeh skupinah je imela ECOG PS 0 ali 1 (97,9 % v kraku z zanubrutinibom; 96,0 % v kraku z ibrutinibom). Podobne demografske in osnovne značilnosti so opazili pri prvih 415 randomiziranih bolnikih. Mediano število predhodnih linij sistemskega zdravljenja je 1,0 v skupini z zanubrutinibom (razpon od 1 do 6) in 1,0 v

skupini z ibrutinibom (razpon od 1 do 8) tako v skupini analize ITT kot pri prvih 415 randomiziranih bolnikih.

Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralcem BTK, so bili izključeni iz študije 305, za zanubrutinib po predhodnem zdravljenju z zaviralcem BCL 2 pa so na voljo omejeni podatki.

Od skupno 652 bolnikov jih je 327 prejelo monoterapijo z zanubrutinibom, 325 pa monoterapijo z ibrutinibom. Ocena učinkovitosti temelji na vnaprej določeni vmesni analizi prvih 415 randomiziranih bolnikov iz populacije ITT. Od teh je bilo 207 randomiziranih za monoterapijo z zanubrutinibom, 208 pa za monoterapijo z ibrutinibom. Rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 8.

Primarni cilj študije je bila stopnja celokupnega odziva (ORR, opredeljena kot delni odziv ali bolje od tega).

Pri vnaprej določeni vmesni analizi ORR pri prvih 415 randomiziranih bolnikih je zanubrutinib pokazal neinferiornost (enostranska vrednost $p < 0,0001$) in superiornost (dvostranska vrednost $p = 0,0006$) v primerjavi z ibrutinibom pri primarnem cilju študije vrednosti ORR, določeni s protokolom, ki jo je ocenil preiskovalec. Tudi odziv, kot ga je določil IRC, je pokazal neinferiornost zanubrutiniba v primerjavi z ibrutinibom (enostranska vrednost $p < 0,0001$). Pri končni analizi ORR je bil ORR, ki ga je ocenil preiskovalec, še naprej višji (79,5 % v primerjavi z 71,1 %) v kraku z zanubrutinibom v primerjavi s krakom z ibrutinibom (opisna vrednost $p = 0,0133$); tudi ORR, kot ga je določil IRC, je bil značilno večji v kraku z zanubrutinibom v primerjavi s krakom z ibrutinibom, kar kaže na superiornost (80,4 % v primerjavi z 72,9 %; dvostranska vrednost $p = 0,0264$).

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti v študiji ALPINE (vnaprej določena vmesna analiza prvih 415 randomiziranih bolnikov) po preiskovalcu (primarni cilj študije, določen s protokolom) in ocena IRC

	Po oceni raziskovalca (primarni cilj študije, določen s protokolom)		Po oceni IRC	
Cilj študije	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Celokupna stopnja odziva [§] n (%) (95-% IZ)	260 (79,5) (74,7; 83,8)	231 (71,1) (65,8; 75,9)	263 (80,4) (75,7; 84,6)	237 (72,9) (67,7; 77,7)
Razmerje odziva ^a (95-% IZ)	1,12 (1,02; 1,22)		1,10 (1,01; 1,20)	
Neinferiornost ^b	Enostranska vrednost $p < 0,0001$		Enostranska vrednost $p < 0,0001$	
Superiornost ^c	Dvostranska vrednost $p 0,0133$		Dvostranska vrednost $p 0,0264$	
Trajanje odziva ^d : 12-mesečna stopnja brez dogodkov % (95-% IZ)	92,2 (87,7; 95,1)	85,8 (79,5; 90,2)	91,6 (87,0; 94,6)	86,4 (80,5; 90,7)

Celokupna stopnja odziva: CR+CRi+nPR+PR, CR: popoln odziv, CRi: popoln odziv z nepopolnim krvotvornim okrevanjem, nPR: nodularni delni odziv, PR: delni odziv, IZ: interval zaupanja

Mediana trajanja odziva, kot ga je ocenil preiskovalec, v kraku z zanubrutinibom ob končni analizi ni bila dosežena, mediana časa spremljanja študije je bila 15,31 meseca (razpon: 0,1; 23,1) v kraku z zanubrutinibom in 15,43 meseca (razpon: 0,1; 26,0) v kraku z ibrutinibom. [§] Preizkušanje hipoteze o neinferiornosti ORR pri vmesni analizi na prvih 415 randomiziranih bolnikov samo z enostransko stopnjo značilnosti 0,005.

^a Razmerje odzivov: ocenjeno razmerje med skupno stopnjo odzivov v kraku z zanubrutinibom in stopno odzivov v kraku z ibrutinibom.

^b Stratificirani test proti ničelnemu razmerju odzivov 0,8558.

^c Stratificirani Chochran Mantel-Haenszelov test.

^d Kaplan-Meierjeva ocena.

Mediana časa do odziva, kot ga je ocenil preiskovalec pri vmesni analizi ORR, je bila pri prvih 415 randomiziranih bolnikih 5,59 meseca (razpon: 2,7; 14,1) v kraku z zanubrutinibom in 5,65 meseca (razpon: 2,8; 16,7) v kraku z ibrutinibom. Rezultati, kot jih je ocenil IRC, so bili skladni (5,55 meseca v primerjavi s 5,63 meseca v kraku z zanubrutinibom oz. v kraku z ibrutinibom). Pri končni analizi ORR pri vseh 652 randomiziranih bolnikih je mediana časa do odziva ostala nespremenjena (5,59 meseca v primerjavi s 5,65 meseca po oceni preiskovalca in 5,52 meseca v primerjavi s 5,62 meseca po oceni IRC v kraku z zanubrutinibom oz. v kraku z ibrutinibom).

Pri bolnikih z mutacijo del(17p) pri prvih 415 randomiziranih bolnikih je bil ORR, ki ga je ocenil preiskovalec, 83,3 % (95-% IZ 62,5; 95,3; 20 od 24 bolnikov) v kraku z zanubrutinibom in 53,8 % (95-% IZ 33,4; 73,4; 14 od 26 bolnikov) v kraku z ibrutinibom. Na podlagi ocene IRC je bil ORR 79,2 % (95-% IZ 57,8; 92,9; 19 od 24 bolnikov) v kraku z zanubrutinibom in 61,5 % (95-% IZ 40,6; 79,8; 16 od 26 bolnikov) v kraku z ibrutinibom. Pri končni analizi ORR pri vseh 652 randomiziranih bolnikih je bil ORR, kot ga je ocenil preiskovalec, 86,7 % (95-% IZ 73,2; 94,9; 39 od 45 bolnikov z mutacijo del(17p)) v kraku z zanubrutinibom in 56,0 % (95-% IZ 41,3; 70,0; 28 od 50 bolnikov z mutacijo del(17p)) v kraku z ibrutinibom. Na podlagi ocene IRC sta bila ORR 86,7 % (95-% IZ 73,2; 94,9; 39 od 45 bolnikov z mutacijo del(17p)) v kraku z zanubrutinibom in 64,0 % (95-% IZ 49,2; 77,1; 32 od 50 bolnikov z mutacijo del(17p)) v kraku z ibrutinibom.

Ob vnaprej določenem času končne analize PFS (presečni datum 8. avgust 2022) je bilo v študijo vključenih 652 bolnikov. Mediana časa spremljanja PFS po oceni preiskovalca je znašala 28,1 meseca, po oceni IRC pa 30,7 meseca. Zanubrutinib je po oceni preiskovalca in IRC pokazal, da je pri PFS boljši od ibrutiniba. Rezultati učinkovitosti za PFS so predstavljeni v preglednici 9, na sliki 2 pa je prikazana Kaplan-Meierjeva krivulja, kot ga je ocenil IRC.

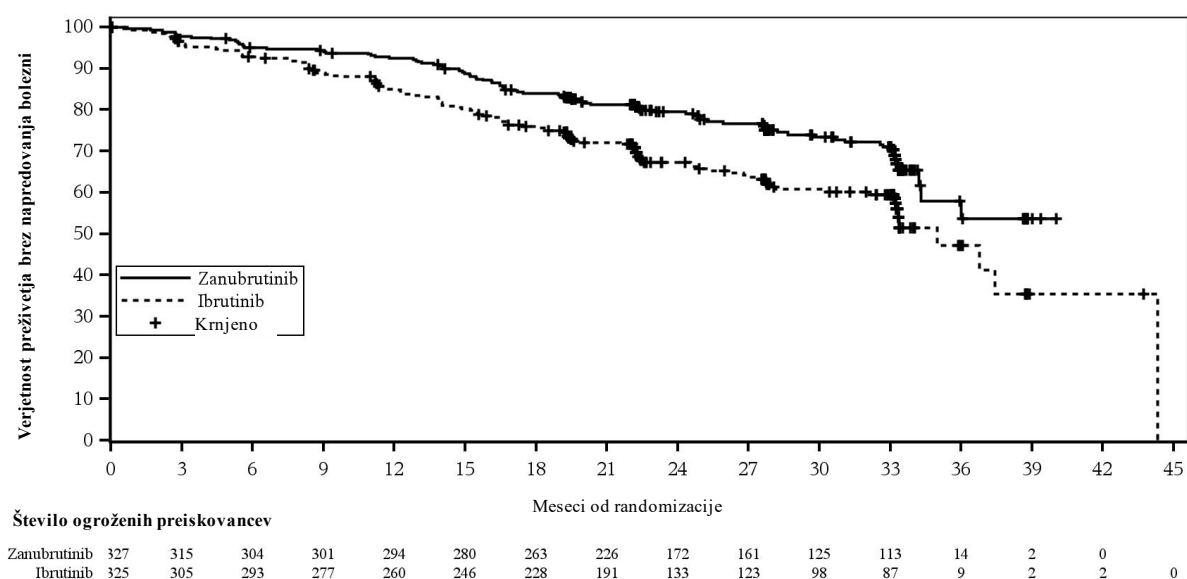
Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti v študiji ALPINE (vnaprej določena analiza PFS pri vseh 652 randomiziranih bolnikih) po preiskovalcu in ocena IRC (presečni datum 8. avgust 2022)

Opazovani dogodek	Po oceni raziskovalca		Po neodvisni oceni	
	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)	Zanubrutinib (N = 327)	Ibrutinib (N = 325)
Preživetje brez napredovanja				
Število dogodkov, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Razmerje ogroženosti ^a (95-% IZ)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
Dvostranska vrednost p ^b	0,0024		0,0024	

^a Na podlagi stratificiranega Coxovega regresijskega modela z ibrutinibom kot referenčno skupino.

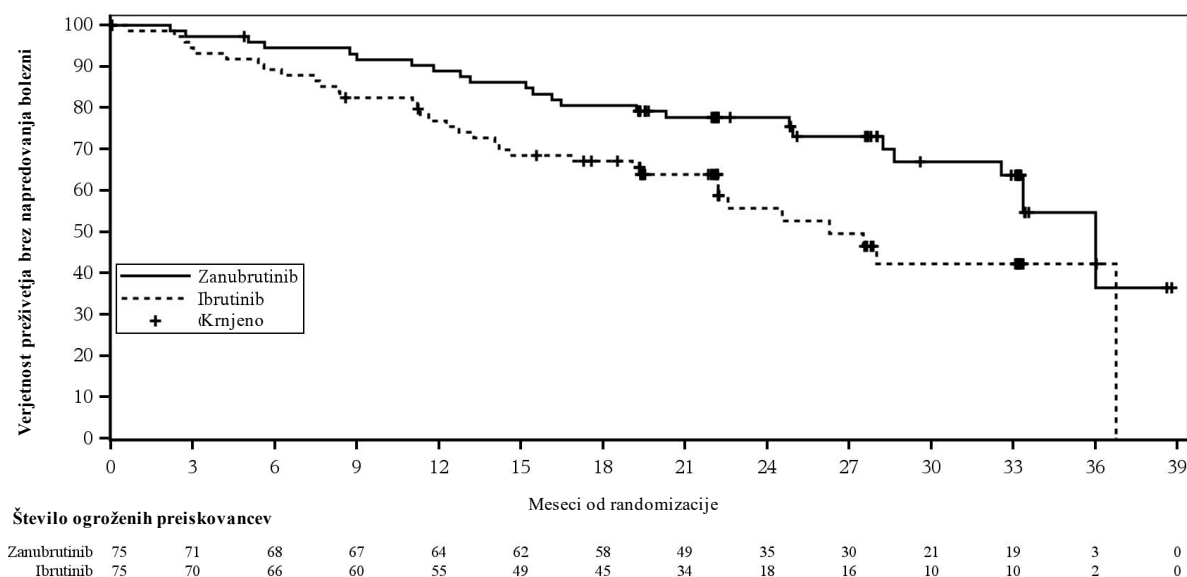
^b Na podlagi stratificiranega testa log-rank.

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja s strani neodvisnega pregleda (ITT) (presečni datum 8. avgust 2022)



Pri bolnikih z mutacijo del(17p)/TP53 je razmerje ogroženosti za preživetje brez napredovanja po oceni preiskovalca znašalo 0,53 (95-% IZ 0,31; 0,88). Na podlagi neodvisnega pregleda je bilo razmerje ogroženosti 0,52 (95-% IZ 0,30; 0,88) (slika 3).

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja s strani neodvisnega pregleda za bolnike z mutacijo del 17P ali TP53 (ITT) (populacija ITT) (presečni datum 8. avgust 2022)



Pri ocenjeni mediani časa spremljanja 32,8 meseca mediana skupnega preživetja ni bila dosežena v nobenem od obeh krakov, pri 17 % bolnikov pa je prišlo do dogodka.

Bolniki s folikularnim limfomom (FL)

Učinkovitost zanubrutiniba v kombinaciji z obinutuzumabom v primerjavi z obinutuzumabom je bila ocenjena v študiji ROSEWOOD (BGB-3111-212), randomizirani, odprti, multicentrični študiji 2. faze. Skupno je bilo v zdravljenje vključenih 217 bolnikov z recidivnim (opredeljuje ga napredovanje

bolezni po zaključku zadnje terapije) ali refraktarnim (opredeljuje ga nedoseganje CR ali PR pri zadnji terapiji) folikularnim limfomom stopnje 1-3a, ki so prej prejeli vsaj dve sistemski zdravljenji, vključno z zdravljenjem s protitelesi anti-CD20 in ustreznim kombiniranim zdravljenjem na osnovi alkilatorja. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 2 : 1 za zanubrutinib peroralno 160 mg dvakrat na dan do progresivne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, v kombinaciji z obinutuzumabom 1000 mg na dan intravensko (krak A) ali pa samo za obinutuzumab (krak B). Obinutuzumab so bolniki prejeli na 1., 8., in 15. dan prvega cikla, nato pa na 1. dan v ciklih od 2–6. Vsak cikel je trajal 28 dni. Bolniki so prejeli izbirno vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom, eno infuzijo vsak drug cikel, maksimalno 20 odmerkov.

Bolniki, randomizirani za obinutuzumab, so lahko prešli na kombinacijo zanubrutiniba in obinutuzumaba v primeru napredovanja bolezni ali pomanjkanja odziva (opredeljen s stabilno boleznijo kot najboljšim odzivom) po 12 ciklih.

Randomizacija je bila stratificirana s številom predhodnih vrst terapij (2 ali 3 proti > 3), stanje rituksimab-refraktarni (da proti ne) in geografskega območja (Kitajska proti drugim državam).

Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti so bile na splošno uravnotežene med krakom s kombinacijo z zanubrutinibom in krakom z monoterapijo obinutuzumaba pri 217 randomiziranih bolnikih. Povprečna starost je bila 64 let (razpon 31–88), 49,8 % je bilo moških, 64,1 % pa je bilo belcev. Večina (97,2 %) bolnikov je imela izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG lestvici 0 ali 1.

Ob presejanju je bila večina bolnikov v stadiju III ali IV po klasifikaciji Ann Arbor (179 bolnikov [82,5 %]). Osemindeset bolnikov (40,6 %) je imelo obsežno bolezen (opredeljeno kot > 1 izhodiščna ciljna lezija s premerom > 5 cm). Sto triindvajset bolnikov (56,7 %) je izpolnjevalo merila GELF.

Povprečno število predhodnih zdravljenj rakavih obolenj je bilo 3 linije (razpon: od 2 do 11 linij). Vseh 217 bolnikov je prejelo > 2 predhodni liniji zdravljenja, ki sta vključevali zdravljenje z rituksimabom (kot monoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo), 59 od 217 bolnikov (27,2 %) pa je prejelo > 3 predhodne linije zdravljenja. Od 217 bolnikov jih je bilo 114 (52,5 %) refraktornih na rituksimab (opredeljeno kot neodzivnost ali napredovanje na katero koli prejšnjo shemo, ki je vsebovala rituksimab [monoterapija ali kombinacija s kemoterapijo], ali napredovanje v 6 mesecih po zadnjem odmerku rituksimaba v indukcijskem ali vzdrževalnem zdravljenju). Dvanajst (5,5 %) bolnikov je predhodno prejelo obinutuzumab.

Od skupno 217 bolnikov jih je bilo 145 randomiziranih v krak s kombinacijo z zanubrutinibom, 72 pa v krak z monoterapijo z obinutuzumabom. Mediani čas spremljanja je bil 20,21 meseca v kraku s kombinacijo z zanubrutinibom in obinutuzumabom ter 20,40 meseca v kraku z monoterapijo z obinutuzumabom. Mediana trajanja izpostavljenosti zanubrutinibu je bila 12,16 meseca.

Od 72 bolnikov, randomiziranih v krak z monoterapijo z obinutuzumabom, jih je 35 prešlo na kombinirano zdravljenje.

Primarni cilj opazovanja za doseg učinkovitosti je bila skupna stopnja odzivnosti (opredeljena kot delni odziv ali popolni odziv), kot je bilo določeno z neodvisnim centralnim pregledom z uporabo Luganske klasifikacije za NHL. Glavni sekundarni opazovani dogodki so vključevali trajanje odziva (DOR), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS).

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 10 in na sliki 4.

Preglednica 10: Rezultati učinkovitosti po neodvisnem centralnem pregledu (ITT) (študija ROSEWOOD)

	zanubrutinib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	obinutuzumab (N = 72) n (%)
Skupna stopnja odzivnosti, n (%) (95-% IZ ^a)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
P-vrednost ^b	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
Trajanje odziva (mesece)		
Mediana (95-% IZ) ^c	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
Stopnja DOR pri 12 mesecih (95%-IZ) ^d	72,8 (62,1; 80,9)	55,1 (34,4; 71,6)
Stopnja DOR pri 18 mesecih (95-% IZ) ^d	69,3 (57,8; 78,2)	41,9 (22,6; 60,1)
Preživetje brez napredovanja bolezni (mesece)		
Mediana (95-% IZ) ^c	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Skupna stopnja odzivnosti: CR + PR, CR: popoln odziv, PR: delni odziv

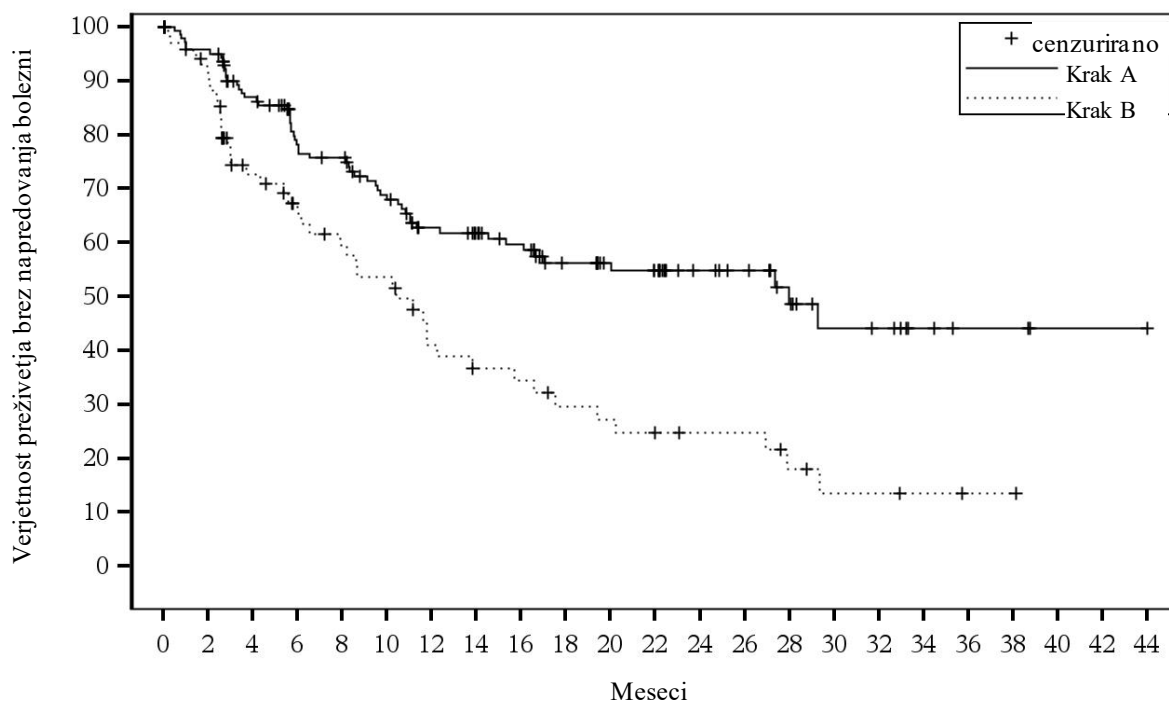
^a Ocenjeno po Clopper-Pearsonovi metodi.

^b Metoda Cochran-Mantel-Haenszel, stratificirana glede na status odzivnosti na rituksimab, število predhodnih linij zdravljenja in geografsko regijo na IRT.

^c Mediane, ocenjene s Kaplan-Meierjevo metodo; 95-% IZ, ocenjen z Brookmeyerjevo in Crowleyjevo metodo.

^d Stopnje DOR, ocenjene po Kaplan-Meierjevi metodi; 95-% IZ ocenjen po Greenwoodovi formuli. DOR ni bil kontroliran za napako tipa I, zato so IZ nominalni.

Slika 4: Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni po neodvisnem centralnem pregledu (ITT)



Število bolnikov izpostavljenih tveganju:

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

Celokupno preživetje

Devetindvajset bolnikov (20,0 %) v kraku s kombiniranim zdravljenjem in 22 bolnikov (30,6 %) v kraku z monoterapijo z obinutuzumabom je umrlo. Po 18 mesecih je bila stopnja celokupnega preživetja 84,6 % (95-% IZ: 77,1; 89,8) v kraku s kombiniranim zdravljenjem in 73,5 % (95-% IZ: 60,7; 82,7) v kraku z monoterapijo z obinutuzumabom. Analizo celokupnega preživetja lahko moti 35 bolnikov (48,6 %), ki so prešli iz kraka z monoterapijo z obinutuzumabom v krak s kombiniranim zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom BRUKINSA za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje limfoplazmatičnega limfoma in za zdravljenje zrelih novotvorb celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Največja koncentracija zanubrutiniba v plazmi ($C_{\max}$) in površina pod krivuljo koncentracije zdravila v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) se povečujeta sorazmerno z odmerki v razponu od 40 mg do 320 mg (od 0,13- do 1-kratnik priporočenega skupnega dnevnega odmerka). Po večkratnem enotedenskem dajanju so opazili omejeno sistemsko kopičenje zanubrutiniba.

Geometrična sredina (% CV) za AUC zanubrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 2,099 (42 %) ng•h/ml po odmerku 160 mg dvakrat na dan in 1,917 (59 %) ng•h/ml po odmerku 320 mg enkrat na dan. Geometrična sredina (% CV) za $C_{\max}$ zanubrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 299 (56 %) ng/ml po odmerku 160 mg dvakrat na dan in 533 (55 %) ng/ml po odmerku 320 mg enkrat na dan.

Absorpcija

Mediana vrednost $t_{\max}$ zanubrutiniba znaša 2 uri. Po odmerjanju skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (približno 1000 kalorij s 50 % celotne količine kalorij iz maščob) pri zdravih osebah niso opazili klinično pomembnih razlik v AUC ali $C_{\max}$ zanubrutiniba.

Porazdelitev

Geometrični srednji (% CV) navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja zanubrutiniba med končno fazo (V_z/F) je znašal 522 l (71 %). Vezava zanubrutiniba na beljakovine v plazmi je približno 94-odstotna, razmerje kri-plazma pa je bilo 0,7–0,8.

Presnova

Zanubrutinib se presnavlja predvsem s citokromom P450(CYP)3A.

Izločanje

Mediani razpolovni čas ($t_{1/2}$) zanubrutiniba je približno 2 do 4 ure po enkratnem peroralnem odmerku zanubrutiniba 160 mg ali 320 mg. Geometrični srednji (% CV) navidezni peroralni očistek (CL/F) zanubrutiniba med končno fazo je bil 128 (61 %) l/h. Po enkratnem radioaktivno označenem 320 mg odmerku zanubrutiniba pri zdravih osebah se je približno 87 % odmerka izločilo z blatom (38 % v nespremenjeni obliki), 8 % pa z urinom (manj kot 1 % v nespremenjeni obliki).

Posebne populacije

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (19 do 90 let; povprečna starost $65 \pm 12,5$) ni imela klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko zanubrutiniba (N = 1291).

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij zanubrutiniba pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso izvedli.

Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize spol (872 moških in 419 žensk) ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko zanubrutiniba.

Rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize rasa (964 belcev, 237 Azijcev, 30 črncev in 25 drugih) ni imela klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko zanubrutiniba.

Telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize telesna masa (36 do 149 kg, povprečna masa $76,5 \pm 16,9$ kg) ni imela klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko zanubrutiniba (N = 1291).

Okvara ledvic

Zanubrutinib se minimalno izloča skozi ledvice. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize blaga in zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina $[CrCl] \geq 30$ ml/min po Cockcroft-Gaultovi enačbi) ni vplivala na izpostavljenost zanubrutinibu. Analiza je temeljila na podatkih 362 bolnikov z normalnim delovanjem ledvic, 523 bolnikov z blago okvarjenim delovanjem ledvic, 303 bolnikov z zmerno okvarjenim delovanjem ledvic, 11 bolnikov s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, en bolnik pa je imel končno ledvično odpoved (ESRD). Učinek hude okvare ledvic ($CrCl < 30$ ml/min) in dialize na farmakokinetiko zanubrutiniba ni znan.

Okvara jeter

Skupna AUC zanubrutiniba se je pri preiskovancih z blago jetrno okvaro povečala za 11 % (razreda A po Child-Pughu), za 21 % pri preiskovancih z zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh razreda B) in za 60 % pri preiskovancih s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child-Pughu) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. AUC nevezanega zanubrutiniba se je pri preiskovancih z blago jetrno okvaro povečala za 23 % (razreda A po Child-Pughu), za 43 % pri preiskovancih z zmerno jetrno okvaro (razreda B po Child-Pughu) in za 194 % pri preiskovancih s hudo jetrno okvaro (razreda C po Child-Pughu) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Med oceno Child-Pugh, izhodiščnim serumskim albuminom, izhodiščnim serumskim bilirubinom in izhodiščnim protrombinskim časom z AUC nevezanega zanubrutiniba so opazili pomembno korelacijo.

Študije in vitro

Encimi CYP

Zanubrutinib je šibek induktor CYP2B6 in CYP2C8. Zanubrutinib ni induktor CYP1A2.

Sočasna uporaba s substrati/zaviralci transporta

Zanubrutinib je verjetno substrat P-gp. Zanubrutinib ni substrat ali zaviralec OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ali OATP1B3.

Farmakodinamične interakcije

Študija *in vitro* je pokazala nizek potencial za farmakodinamično interakcijo med zanubrutinibom in rituksimabom. Malo verjetno je, da bi zanubrutinib vplival na učinek od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity), sprožen s protitelesi proti CD20. Študije *in vitro*, *ex vivo* in študije na živalih so pokazale, da so bili učinki zanubrutiniba na aktivacijo trombocitov, izražanje glikoproteina in nastajanje strdkov minimalni ali jih ni bilo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Splošni toksikološki profili zanubrutiniba so bili opisani pri peroralni uporabi pri podganah Sprague-Dawey pri zdravljenju do 6 mesecev in pri psih pasme beagle pri zdravljenju do 9 mesecev.

Študije ponavljajočih se odmerkov pri podganah pri dajanju zdravila do 6 mesecev so pokazale smrtnost, povezano s preskušano snovjo, pri odmerku 1000 mg/kg/dan (81-kratnik klinične AUC), s histopatološkimi spremembami v prebavnem traktu. Druge spremembe so bile opažene predvsem v trebušni slinavki (atrofija, fibroplazija, krvavitev in/ali infiltracija vnetnih celic) pri odmerkih ≥ 30 mg/kg/dan (3kratnik klinične AUC), na koži okoli nosu/ust/oči (infiltracija vnetnih celic, erozija/razjeda) pri odmerkih 300 mg/kg/dan in več (16kratnik klinične AUC) in v pljučih (prisotnost makrofagov v alveolah) pri odmerku 300 mg/kg/dan. Vse te spremembe so po 6-tedenskem okrevanju popolnoma ali delno izginile, razen sprememb povezanih s trebušno slinavko, ki pa jih niso smatrali kot klinično pomembne.

V študijah pri psih s ponavljajočimi odmerki pri dajanju zdravila do 9 mesecev so spremembe, povezane s preskušano snovjo, večinoma zabeležili v prebavnem traktu (mehko/vodeno/sluzasto blato) in na koži (izpuščaj, rdečica in zadebelitev/luščenje) in v mezenteričnih, mandibularnih in črevesnih bezgavkah ter vranici (izginjanje limfatičnega tkiva ali eritrofagocitoza) pri odmerkih od 10 mg/kg/dan (3kratnik klinične AUC) do 100 mg/kg/dan (18 -kratnik klinične AUC). Vse te ugotovitve so po 6-tedenskem okrevanju popolnoma ali delno izginile.

Kancerogenost/genotoksičnost

Študije kancerogenosti z zanubrutinibom niso bile izvedene.

Zanubrutinib ni bil mutagen v preskusu bakterijske mutagenosti (Ames), ni bil klastogen v preskusu kromosomske aberacije v celicah sesalcev (CHO – Chinese hamster ovary), niti ni bil klastogen v *in vivo* mikronukleusnem preskusu kostnega mozga pri podganah.

Toksičnost za razvoj in razmnoževanje

Kombinirano študijo plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka so izvedli pri podganjih samcih in samicah pri dajanju zanubrutiniba peroralno v odmerkih 30, 100 in 300 mg/kg/dan. Učinka na plodnost pri samcih in samicah niso opazili, toda pri najvišjem odmerku so opazili morfološke nepravilnosti v spermi in povečane postimplantacijske izgube. Odmerek 100 mg/kg/dan je približno 13-krat večji od terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

Študije toksičnosti za razvoj zarodkov in plodov so bile izvedene pri podganah in kuncih. Zanubrutinib so v obdobju organogeneze peroralno dajali brejim podganjim samicam v odmerkih 30, 75 in 150 mg/kg/dan. Zaznali so srčne malformacije (2- ali 3-prekatna srca s pojavnostjo 0,3 % do 1,5 %) pri vseh stopnjah odmerka, a brez toksičnosti za samico-mater. Odmerek 30 mg/kg/dan je približno 5-krat večji od terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

Odmerjanje zanubrutiniba pri brejih kunčjih samicah v obdobju organogeneze v odmerkih 30, 70 in 150 mg/kg/dan je pri največjem odmerku povzročilo postimplantacijske izgube. Odmerek 150 mg/kg je približno 25-kratnik terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh in je bil povezan s toksičnostjo za samico-mater.

V študiji prenatalne in postnatalne toksičnosti so zanubrutinib peroralno dajali podganam v odmerkih 30, 75 in 150 mg/kg/dan od implantacije do odstavitve. Mladiči v skupinah s srednjim in velikim odmerkom so imeli pred odstavitvijo nižjo telesno maso, v vseh skupinah odmerkov pa so opazili težave z očmi (npr. katarakto, izbuljene oči). Odmerek 30 mg/kg/dan je približno 5-krat večji od terapevtske izpostavljenosti pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
natrijev lavrilsulfat (E487)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo

glazura šelaka (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 trdih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BeIgen Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irska
Tel. +353 1 566 7660
E-pošta bg.ireland@beigene.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1576/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

22. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na spletnem portalu Evropske agencije za zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- obveznost izvajanja ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo v navedenem časovnem okviru dokončal naslednje ukrepe:

Opis	Rok
Študija učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Za nadaljnjo potrditev učinkovitosti in varnosti zanubrutiniba pri bolnikih z recidivnim/refraktornim MZL bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil končno poročilo študije učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PAES): Študija BGB- 3111-308: globalna, multicentrična, odprta, randomizirana študija 3. faze zanubrutiniba in rituksimaba v primerjavi z lenalidomidom in rituksimabom pri bolnikih z relapsom/neodzivnim limfomom marginalne cone (NCT05100862).	do Q4 2028
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil posodobljene podatke o učinkovitosti (ORR, DoR, PFS) in varnosti iz študije ROSEWOOD (BGB-3111-212) kot zavezo po pridobitvi dovoljenja za promet.	do Q2 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

BRUKINSA 80 mg trde kapsule
zanubrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg zanubrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1576/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

BRUKINSA

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

BRUKINSA 80 mg trde kapsule
zanubrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg zanubrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trde kapsule
120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1576/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BRUKINSA 80 mg trde kapsule zanubrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo BRUKINSA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo BRUKINSA
3. Kako jemati zdravilo BRUKINSA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila BRUKINSA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo BRUKINSA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo BRUKINSA je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino zanubrutinib. Spada v skupino, ki jo imenujemo zaviralci protein kinaze. To zdravilo deluje tako, da blokira Brutonovo tirozin kinazo, beljakovino v telesu, ki rakavim celicam pomaga rasti in preživeti. Z zaviranjem te beljakovine zdravilo BRUKINSA zmanjša število rakavih celic in upočasni poslabšanje rakave bolezni.

Zdravilo BRUKINSA se uporablja za zdravljenje Waldenströmove makroglobulinemije (znane tudi pod imenom limfoplazmatični limfom), raka, ki vpliva na vrsto belih krvničk, ki se imenujejo limfociti B in proizvajajo preveč beljakovine, imenovane IgM.

To zdravilo se uporablja ob ponovitvi bolezni, ko zdravljenje ni uspešno ali pri bolnikih, ki hkrati ne morejo biti zdravljeni s kemoterapijo in prejemati protitelesa.

Zdravilo BRUKINSA se uporablja tudi za zdravljenje limfoma marginalne cone. To je vrsta raka, ki prav tako prizadene limfocite B ali celice B. Pri limfomu marginalne cone se nenormalne celice B razmnožujejo prehitro in živijo predolgo. Zaradi tega lahko pride do povečanja organov, ki so del naravne obrambe telesa, kot so bezgavke in vranica. Nenormalne celice B lahko vplivajo tudi na različne organe, kot so želodec, žleze slinavke, ščitnica, oči, pljuča, kostni mozeg in kri. Bolniki imajo lahko zvišano telesno temperaturo, izgubijo telesno maso, so utrujeni in se ponoči potijo, poleg tega pa lahko dobijo tudi simptome, ki so odvisni od mesta, kjer se limfom razvije. To zdravilo se uporablja ob ponovitvi bolezni ali ko zdravljenje ni uspešno.

Zdravilo BRUKINSA se uporablja tudi za zdravljenje kronične limfocitne levkemije (CLL – chronic lymphocytic leukaemia), druge vrste raka, ki prizadene celice B z vključitvijo bezgavk. To zdravilo se uporablja pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi CLL ali kadar se je bolezen vrnila ali se ni odzvala na predhodno zdravljenje.

Zdravilo BRUKINSA se uporablja tudi za zdravljenje folikulamega limfoma (FL). FL je počasi rastoč rak, ki prizadene limfocite B. Kadar imate FL, imate v bezgavkah, vranici in kostnem mozgu preveč limfocitov B. Zdravilo BRUKINSA se jemlje skupaj z drugim zdravilom, imenovanim "obinutuzumab", kadar se bolezen vrne ali kadar prej uporabljena zdravila niso bila učinkovita.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo BRUKINSA

Ne jemljite zdravila BRUKINSA

- če ste alergični na zanubrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila BRUKINSA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli neobičajne modrice ali krvavitve ali jemljete katero koli zdravilo ali prehransko dopolnilo, ki poveča tveganje za krvavitve (glejte poglavje »**Druga zdravila in zdravilo BRUKINSA**«). Če ste pred kratkim prestali kirurški poseg ali ga načrtujete, vas bo zdravnik morda prosil, da za kratek čas (3 do 7 dni) pred in po operaciji ali zobozdravstvenem posegu prenehate jemati zdravilo BRUKINSA;
- če imate nepravilen srčni utrip ali ste v preteklosti imeli nepravilen srčni utrip ali hudo srčno popuščanje ali če se vam pojavlja kaj od naslednjega: kratka sapa, šibkost, omotica, vrtoglavica, omedlevica ali skorajšnja omedlevica, bolečine v prsnem košu ali otekle noge;
- če so vas kdaj opozorili, da pri vas obstaja večje tveganje okužbe. Med zdravljenjem z zdravilom BRUKINSA se lahko pojavijo virusne, bakterijske ali glivične okužbe z naslednjimi možnimi simptomi: zvišana telesna temperatura, mrzlica, šibkost, zmedenost, bolečine v telesu, simptomi prehlada ali gripe, občutek utrujenosti ali kratke sape, porumenelost kože ali oči (zlatenica);
- če ste kdaj imeli virus hepatitisa B ali bi ga lahko imeli. To je zato, ker lahko zdravilo BRUKINSA ponovno aktivira virus hepatitisa B. Zdravnik bo bolnika pred začetkom zdravljenja skrbno pregledal glede znakov okužbe;
- če imate težave z jetri ali ledvicami;
- če ste pred kratkim imeli kakršno koli operacijo, še posebej, če bi to lahko vplivalo na absorpcijo hrane ali zdravil iz želodca ali črevesa;
- če ste pred kratkim v krvi imeli nizko število rdečih krvničk, krvničk, ki se borijo proti okužbam, ali trombocitov;
- če ste v preteklosti imeli druge karcinome, vključno s kožnim rakom (npr. bazalnocelični karcinom ali ploščatocelični karcinom). Prosimo, uporabite zaščito pred soncem.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Preiskave in pregledi pred in med zdravljenjem

Laboratorijske preiskave lahko pokažejo limfocitozo, povišano število belih krvnih celic (limfocitov) v prvih nekaj tednih zdravljenja. To je pričakovano in lahko traja nekaj mesecev, vendar ni nujno, da to nakazuje poslabšanje vašega krvnega raka. Zdravnik bo pred in med zdravljenjem preveril vašo krvno sliko in v redkih primerih vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo. Pogovorite se z zdravnikom o tem, kaj pomenijo vaši rezultati preiskav.

Sindrom tumorske lize: med zdravljenjem raka, včasih pa tudi brez zdravljenja, se pojavijo nenavadne ravni kemičnih snovi v krvi, ki jih povzroči hitra razgradnja rakavih celic. To lahko povzroči spremembe v delovanju ledvic, nenormalni srčni utrip ali epileptične napade. Zdravnik ali drug zdravstveni delavec lahko opravi krvne preiskave za preverjanje sindroma tumorske lize.

Otroci in mladostniki

Zdravila BRUKINSA se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, saj ni verjetno, da bi učinkovalo.

Druga zdravila in zdravilo BRUKINSA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila brez recepta, zdravila rastlinskega izvora in prehranska dopolnila. Zdravilo BRUKINSA lahko namreč vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila BRUKINSA.

Zaradi zdravila BRUKINSA boste morda bolj nagnjeni h krvavitvam. To pomeni, da morate zdravniku povedati, če jemljete druga zdravila, ki povečajo tveganje za krvavitve. Med njimi so zdravila, kot so na primer:

- acetilsalicilna kislina (aspirin) in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), kot sta ibuprofen in naproksen;
- zdravila za redčenje krvi, kot so varfarin, heparin in druga zdravila za zdravljenje ali preprečevanje krvnih strdkov;
- prehranska dopolnila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve, kot so ribje olje, vitamin E ali laneno seme.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo BRUKINSA.

Povejte zdravniku tudi, če jemljete katero od naslednjih zdravil – sočasna uporaba zdravila BRUKINSA s katerim od naštetih zdravil lahko vpliva na učinek zdravila BRUKINSA ali drugih zdravil:

- antibiotiki za zdravljenje bakterijskih okužb – ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, nafcilin ali rifampicin;
- zdravila proti glivičnim okužbam – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol;
- zdravila za okužbo z virusom HIV – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir;
- zdravilo za preprečevanje slabosti in bruhanja zaradi kemoterapije – aprepitant;
- zdravila proti depresiji – fluvoksamin, šentjanževka;
- zdravilo, imenovano zaviralci kinaz, za zdravljenje drugih vrst raka – imatinib;
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolečine v prsnem košu – bosentan, diltiazem, verapamil;
- zdravila za srce/antiaritmiki – digoksin, dronedaron, kinidin;
- zdravila za preprečevanje napadov, za zdravljenje epilepsije ali za boleče stanje obraza, imenovano nevralgija trigeminusa – karbamazepin, mefenitoin, fenitoin;
- zdravila proti migreni in glavobolom v rafalih – dihidroergotamin, ergotamin;
- zdravilo proti močni zaspanosti in drugim težavam s spanjem – modafinil;
- zdravilo proti psihozi in Tourettovemu sindromu – pimozid;
- zdravila za anestezijo – alfentanil, fentanil;
- zdravila, imenovana imunosupresivi – ciklosporin, sirolimus, takrolimus.

Zdravilo BRUKINSA skupaj s hrano

Med zdravljenjem z zdravilom BRUKINSA bodite previdni pri uživanju grenivk in seviljskih pomaranč (grenke pomaranče), saj lahko zvišajo količino zdravila BRUKINSA v krvi.

Nosečnost in dojenje

Ne zanosite med jemanjem tega zdravila. Zdravila BRUKINSA ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ni znano, ali lahko zdravilo BRUKINSA škoduje nerojenemu otroku.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati visoko učinkovito kontracepcijo med jemanjem zdravila BRUKINSA in vsaj en mesec po jemanju zdravila. Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, kot so kontracepcijske tablete ali vsadki, je treba uporabiti tudi mehansko metodo kontracepcije (npr. kondome).

- Če zanosite, takoj obvestite zdravnika.
- Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti. Zdravilo BRUKINSA lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila BRUKINSA se boste morda počutili utrujeni ali omotični, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev.

Zdravilo BRUKINSA vsebuje natrij

Zdravilo BRUKINSA vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo BRUKINSA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 320 mg (4 kapsule) na dan, bodisi kot 4 kapsule enkrat dnevno ali 2 kapsuli zjutraj in 2 kapsuli zvečer.

Zdravnik vam lahko prilagodi odmerek.

Kapsule vzemite peroralno s kozarcem vode, s hrano ali med enim in drugim obrokom.

Vsak dan vzemite kapsule ob približno istem času.

Zdravilo BRUKINSA najbolje deluje, če kapsule pogoltnete cele. Zato kapsule pogoltnete cele. Kapsul ne odpirajte, prelomite ali žvečite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila BRUKINSA, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila BRUKINSA, kot bi smeli, se pogovorite z zdravnikom. Embalažo kapsul in to navodilo za uporabo imejte pri sebi.

Če ste pozabili vzeti zdravilo BRUKINSA

Če ste izpustili odmerek, ga vzemite ob času naslednjega odmerka in nato nadaljujte z normalnim urnikom jemanja. Če zdravilo Brukinsa vzamete enkrat na dan, naslednji odmerek vzemite naslednji dan. Če zdravilo vzamete dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, in ste ga pozabili vzeti zjutraj, vzemite naslednji odmerek zvečer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro o tem, kdaj smete vzeti naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo BRUKINSA

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam je tako naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo BRUKINSA in takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

- srbeč izpuščaj z bulicami, težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla – morda imate alergijsko reakcijo na zdravilo.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- povišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine po telesu, občutek utrujenosti, simptomi prehlada ali gripe, kratka sapa, pogosto in boleče uriniranje – to so lahko znaki okužbe (virusne, bakterijske ali glivične). Med njimi so lahko okužbe nosu, sinusov ali grla (okužbe zgornjih dihal), pljučnica ali okužba sečil;
- modrice ali povečana nagnjenost k modricam, udarnine;
- krvavitev;
- bolečine v mišicah in kosteh;
- kožni izpuščaj;
- okužba pljuč (okužba spodnjih dihal);
- omotica;
- driska; zdravnik vam bo morda moral predpisati vnos tekočine in nadomestkov soli ali drugo zdravilo;
- kašelj;
- utrujenost;
- visok krvni tlak;
- zaprtje;
- kri v urinu;
- krvne preiskave, ki kažejo na zmanjšanje števila krvnih celic. Zdravnik naj vas med zdravljenjem z zdravilom BRUKINSA naroča na krvne preiskave, da preveri število krvnih celic.

Pogosti (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov):

- otekle roke, gležnji ali stopala;
- krvavitev iz nosu;
- srbenje kože;
- majhne pikčaste krvavitve pod kožo;
- hiter srčni utrip, izpuščeni srčni utripi, šibek ali neenakomeren utrip, vrtoglavica, zasoplost, nelagodje v prsnem košu (simptomi težav s srčnim ritmom);
- šibkost;
- nizko število belih krvničk s povišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- reaktivacija hepatitisa B (če ste imeli hepatitis B, se lahko vrne);
- črevesna krvavitev (kri v blatu);
- nenavadne ravni kemičnih snovi v krvi, ki jih povzroči hitra razgradnja rakavih celic, se pojavijo med zdravljenjem raka, včasih pa tudi brez zdravljenja (sindrom tumorske lize).

Neznana:

- rdečica in luščenje kože na večjem delu telesa, ki je lahko srbeče ali boleče (splošni eksfoliativni dermatitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v

Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila BRUKINSA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BRUKINSA

- Učinkovina je zanubrutinib. Ena trda kapsula vsebuje 80 mg zanubrutiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, natrijev lavrilsulfat (E487), brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »BRUKINSA vsebuje natrij«);
 - ovojnica kapsule: želatina in titanov dioksid (E171);
 - tiskarsko črnilo: glazura šelaka (E904), črni železov oksid (E172) in propilenglikol (E1520).

Izgled zdravila BRUKINSA in vsebina pakiranja

Zdravilo BRUKINSA je bela do belkasta trda kapsula dolžine 22 mm, na eni strani označena s črnim napisom »ZANU 80«.

Kapsule se nahajajo v plastenki, opremljeni z za otroke varno zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 trdih kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

BeiGene Belgium SRL
Tél/Tel: 0800 774 047

България

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

Česká republika

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

BeiGene France sarl
Tél/Tel.: 0800 85520

Magyarország

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

Danmark

BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

Deutschland

Beigene Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

France

BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

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

Ireland

BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Malta

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

Nederland

BeiGene Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge

BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

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

Portugal

BeiGene Portugal, Unipessoal Lda
Tel: 800 210 376

România

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

Slovenija

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.