ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg zanubrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Biała lub biaława kapsułka twarda o długości 22 mm, nieprzezroczysta, z czarnym napisem „ZANU 80”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia,* CLL).

Produkt leczniczy BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem leczniczym powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana całkowita dawka dobowa zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) albo podzielić na dwie dawki po 160 g dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg). Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem

Zanubrutynib należy podać przed infuzją obinutuzumabu. Zalecana dawka to 1 000 mg obinutuzumabu dożylnie w 1., 8. i 15. dniu cyklu 1. oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu od cyklu 2. do cyklu 6. Według uznania lekarza obinutuzumab może być podany w dawce 100 mg w

1. dniu i 900 mg w 2. dniu cyklu 1. zamiast w dawce 1000 mg w 1. dniu cyklu 1. Można zalecić leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (jedna infuzja co dwa miesiące przez okres do dwóch lat). Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania, w tym premedykacji przed każdą infuzją, znajdują się w ChPL obinutuzumabu.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych:

Zalecane modyfikacje dawki zanubrutynibu w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. albo wyższego przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	**Wystąpienie działania niepożądanego**	**Modyfikacja dawki (dawka początkowa: 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę)**
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥3. Gorączka neutropeniczna stopnia ≥3. Trombocytopenia stopnia 3. z istotnym krwawieniem Neutropenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni) Trombocytopenia stopnia 4. (utrzymująca się >10 kolejnych dni)	Po raz pierwszy	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę
	Po raz drugi	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 160 mg raz na dobę albo 80 mg dwa razy na dobę
	Po raz trzeci	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 80 mg raz na dobę
	Po raz czwarty	Przerwać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA

Bezobjawowej limfocytozy nie należy traktować jako działania niepożądanego, a pacjenci, u których ona wystąpi, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego BRUKINSA.

Informacje na temat modyfikacji dawki obinutuzumabu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych znajdują się w ChPL dla obinutuzumabu.

Modyfikacje dawki w przypadku leczenia skojarzonego

Modyfikacje dawki w przypadku stosowania z inhibitorami lub induktorami CYP3A przedstawiono w tabeli 2 (patrz również punkty 4.4, 4.5 i 5.2):

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych

CYP3A	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Zalecana dawka
Inhibicja	Silny inhibitor CYP3A (np. pozakonazol, worykonazol, ketokanazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, lopinawir, rytonawir, telaprewir)	80 mg raz na dobę
	Umiarkowany inhibitor CYP3A (np. erytromycyna, cyprofloksacyna, diltiazem, dronedaron, flukonazol, werapamil, aprepitant, imatynib, sok grejpfrutowy, gorzkie pomarańcze)	160 mg raz na dobę lub 80 mg dwa razy na dobę
Indukcja	Silny induktor CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) Umiarkowany induktor CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina)	Unikać jednoczesnego stosowania; rozważyć alternatywne leki o słabszym działaniu indukującym CYP3A

Pominięcie przyjęcia dawki:

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki w zaplanowanym terminie. następną dawkę należy przyjąć zgodnie z normalnym schematem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥15 ml/min., oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek (n = 12). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl <30 ml/min.) albo dializowanych należy monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) do umiarkowanego (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawki. Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby byli leczeni w ramach badań klinicznych produktu leczniczego BRUKINSA. Zalecana dawka produktu leczniczego BRUKINSA dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) wynosi 80 mg dwa razy na dobę, doustnie. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego BRUKINSA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BRUKINSA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy BRUKINSA jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki twarde można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali kapsułki w całości, popijając wodą oraz że nie należy otwierać, przełamywać ani rozgryzać kapsułek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotok

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały ciężkie i prowadzące do zgonu zdarzenia krwotoczne. U pacjentów zgłaszano zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z krwawieniem, w tym krwotok śródczaszkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwiomocz i krwiak opłucnej (patrz punkt 4.8). U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi występowały związane z krwawieniem zdarzenia o różnym stopniu nasilenia, w tym plamica i wybroczyny. Mechanizm zdarzeń związanych z krwawieniem nie jest dobrze poznany (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy BRUKINSA może zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących leki przeciwpłytkowe lub przeciwzakrzepowe, dlatego pacjentów takich należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia. Modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2). Równocześnie z produktem leczniczym BRUKINSA nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia; należy również monitorować morfologię krwi. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym BRUKINSA.

Należy uwzględnić stosunek korzyści do ryzyka związany z przerwaniem podawania zanubrutynibu przez 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu oraz ryzyka krwawienia.

Zakażenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały zakończone zgonem i niezakończone zgonem zakażenia (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub posocznica) oraz zakażenia oportunistyczne (np. zakażenia wirusem opryszczki, kryptokokami, Aspergillus i *Pneumocystis jiroveci*). U pacjentów wystąpiły zakażenia stopnia 3 albo wyższego (patrz punkt 4.8). Najczęstszym zakażeniem stopnia 3. albo wyższego było zapalenie płuc. Występowały również zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym BRUKINSA należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HBV lub dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się konsultację ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.
U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego zgodnie ze standardem postępowania. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć.

Cytopenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA zgłaszano cytopenie stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8). Raz w miesiącu w trakcie leczenia należy monitorować morfologię krwi (patrz punkt 4.2).

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry. Najczęstszym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). Należy zalecić pacjentom stosowanie środków chroniących przed słońcem.

Migotanie i trzepotanie przedsionków

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym, ostrymi zakażeniami oraz w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Należy zapewnić monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wdrożyć stosowne leczenie (patrz punkt 5.1).

Zespół rozpadu guza nowotworowego

Zespół rozpadu guza nowotworowego zgłaszano niezbyt często podczas leczenia zanubrutynibem w monoterapii, w szczególności u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) (patrz punkt 4.8). Należy ocenić istotne zagrożenia (np. duża masa nowotworu lub stężenie kwasu moczowego we krwi) oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy uważnie monitorować pacjentów i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Brukinsa (patrz punkt 4.6).

BRUKINSA zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zanubrutynib jest metabolizowany głównie przez enzym 3A cytochromu P450 (CYP3A).

Leki, które mogą zwiększać stężenia zanubrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA i produktów leczniczych będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A może zwiększać ekspozycję na zanubrutynib.

Silne inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A) zdrowm ochotnikom powodowało 2,6-krotne zwiększenie stężenia C_{max} zanubrutynibu oraz 3,8-krotne zwiększenie AUC. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek worykonazolu i klarytromycyny (silnych inhibitorów cytochromu CYP3A) pacjentom z nowotworami złośliwymi z komórek B powodowało zwiększenie ekspozycji na zanubrutynib odpowiednio 3,30-krotne i 1,92-krotne w przypadku wartości AUC_{0-24h} znormalizowanej dla dawki oraz 3,29-krotne i 2,01-krotne w przypadku wartości C_{max} znormalizowanej dla dawki.

Jeżeli konieczne jest zastosowanie silnego inhibitora CYP3A (np. pozakonazolu, worykonazolu, ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, telaprewiru), dawkę produktu leczniczego BRUKINSA należy zmniejszyć do 80 mg (jednej kapsułki) przez cały czas stosowania tego inhibitora. Należy uważnie monitorować pacjenta pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek flukonazolu i diltiazemu będących umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A pacjentom z nowotworami złośliwymi z komórek B powodowało zwiększenie ekspozycji na zanubrutynib odpowiednio 1,88-krotne i 1,62-krotne w przypadku wartości AUC_{0-24h} znormalizowanej dla dawki oraz 1,81-krotne i 1,62-krotne w przypadku wartości C_{max} znormalizowanej dla dawki.

Jeżeli konieczne jest zastosowanie umiarkowanego inhibitora CYP3A (np. erytromycyna, cyprofloksacyna, diltiazem, dronedaron, flukonazol, werapamil, aprepitant, imatynib, sok grejpfrutowy, pomarańcze sewilskie), dawkę produktu leczniczego BRUKINSA należy zmniejszyć do 160 mg (dwie kapsułki) przez cały czas stosowania tego inhibitora. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Słabe inhibitory CYP3A

Symulacje prowadzone na czczo wskazują, że słabe inhibitory CYP3A (np. cyklosporyna, fluwoksamina i cymetydyna) mogą powodować mniej niż 1,5-krotne zwiększenie AUC zanubrutynibu. W przypadku podawania w skojarzeniu ze słabymi inhibitorami nie jest konieczna modyfikacja dawki. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki.

Leki, które mogą zmniejszać stężenia zanubrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie zanubrutynibu i silnych albo umiarkowanych induktorów CYP3A może zmniejszać stężenia zanubrutynibu w osoczu.

Induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny (silnego induktora CYP3A) powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} zanubrutynibu o 92% i AUC o 93% u zdrowych uczestników. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfabutyny (umiarkowanego induktora CYP3A) powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} zanubrutynibu o 48% i AUC o 44% u zdrowych uczestników. Należy unikać jednoczesnego stosowania zanubrutynibu i silnych induktorów CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina) (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia produktem leczniczym BRUKINSA można stosować słabe induktory CYP3A (np. pioglitazon), zachowując ostrożność.

Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce zanubrutynibu w przypadku jednoczesnego stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H2).

Leki, na których stężenie w osoczu może wpływać zanubrutynib

Zanubrutynib jest słabym induktorem CYP3A i CYP2C19. Jednoczesne stosowanie zanubrutynibu może zmniejszać stężenie w osoczu tych produktów leczniczych, które są substratami.

Substraty CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} midazolamu (substratu CYP3A) o 30% i AUC o 47%. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez CYP3A (np. alfentanyl, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus i takrolimus) należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zanubrutynib może zmniejszać ekspozycję na te produkty lecznicze w osoczu.

Substraty CYP2C19

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} omeprazolu (substratu CYP2C19) o 20% i AUC o 36%. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez CYP2C19 (np. S-mefenytoina) należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zanubrutynib może zmniejszać ekspozycję na te produkty lecznicze w osoczu.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zwiększenie stężenia C_{max} digoksyny (substratu glikoproteiny P) o 34% i AUC o 11%. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozuwastatyny (substratu BCRP) podczas jednoczesnego stosowania zanubrutynibu.
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doustnych substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny), ponieważ zanubrutynib może powodować zwiększenie ich stężenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Metody antykoncepcji u kobiet

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że produkt leczniczy BRUKINSA może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podania go kobietom ciężarnym (patrz punkt 5.3). Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego BRUKINSA i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą więc stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego BRUKINSA i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy zanubrutynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych; w związku z tym kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny stosować dodatkowo metodę barierową. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciażowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Produktu leczniczego BRUKINSA nie stosować w okresie ciąży. Brak danych dotyczących stosowania zanubrutynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zanubrutynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego i nie przeprowadzono badań nieklinicznych w tym zakresie. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym BRUKINSA należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność samców ani samic szczurów, ale zauważono nieprawidłowości morfologiczne w nasieniu i zwiększenie częstości utraty zarodka po zagnieżdżeniu

w przypadku podawania dawki wynoszącej 300 mg/kg/dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy BRUKINSA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy BRUKINSA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię; należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zanubrutynib w monoterapii

Najczęściej występującymi (≥20%) działaniami niepożądanymi zanubrutynibu stosowanego w monoterapii były: zakażenia górnych dróg oddechowych§ (36%), zasinienie§ (32%), krwotok/krwiak§ (30%), neutropenia§ (30%), bóle mięśniowo-szkieletowe§ (27%), wysypka§ (25%), zapalenie płuc§ (24%), biegunka (21%) i kaszel§ (21%) (tabela 3).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego (>3%) zanubrutynibu stosowanego w monoterapii były: neutropenia§ (21%), zapalenie płuc§ (14%), nadciśnienie tętnicze§ (8%), małopłytkowość§ (6%), niedokrwistość (6%) i krwotok/krwiak§ (4%).

Spośród 1550 osób leczonych zanubrutynibem 4,8% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc§ (2,6%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 5,0% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki zanubrutynibu była neutropenia§ (0,9%), biegunka (0,7%) i zapalenie płuc§ (0,6%).

Zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem były: małopłytkowość§ (37%), neutropenia§ (31%) i zmęczenie§ (27%) (tabela 4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego (>3%) zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem były: neutropenia§ (25%), małopłytkowość§ (16%), zapalenie płuc§ (15%) i niedokrwistość (5%).

Spośród 143 pacjentów leczonych zanubrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem 4,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc§ (4,2%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 7,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki zanubrutynibu była małopłytkowość§ (4,9%) i neutropenia (1,4%).

Zmniejszenie liczby płytek krwi† (na podstawie wartości laboratoryjnych) zaobserwowano u 65% (wszystkie stopnie) i 12% (stopień 3. lub 4.) pacjentów otrzymujących zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem, w porównaniu do 43% (wszystkie stopnie) i 11% (stopień 3. lub 4.) pacjentów otrzymujących obinutuzumab. Zmniejszenie liczby płytek krwi we wszystkich stopniach oraz stopnia 3. lub 4. odnotowano u 39% i 7,8% pacjentów otrzymujących zanubrutynib w monoterapii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1550 pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B, w tym pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (n = 938), makroglobulinemią Waldenströma (n = 249), chłoniakiem z komórek płaszcza (n = 140), chłoniakiem strefy brzeżnej (n = 93), chłoniakiem pęcherzykowym (n = 59) i innymi typami nowotworów złośliwych z limfocytów B (n = 71), stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w badaniach klinicznych z medianą czasu trwania ekspozycji wynoszącą 34,41 miesiąca.

Profil bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem opiera się na danych z badania ROSEWOOD z udziałem 143 pacjentów z FL, leczonych produktem BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 12,35 miesiąca.

Działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, w leczeniu nowotworów złośliwych z limfocytów B wymieniono odpowiednio w tabeli 3 i tabeli 4, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym stopniem ciężkości.

Tabela 3: Działania niepożądane zanubrutynibu stosowanego w monoterapii, zgłaszane u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B (n=1550)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Terminologia MedDRA**	**Wszystkie stopnie* (%)**	**Stopień 3. lub wyższy (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych[§]	Bardzo często (36)	2
	Zapalenie płuc[§#]	Bardzo często (24)	14
	Zapalenie płuc	Bardzo często (15)	8
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często (5)	<1
	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często (14)	2
	Zapalenie oskrzeli	Często (4)	<1
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (<1)	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia[§]	Bardzo często (30)	21
	Gorączka neutropeniczna	Często (2)	2
	Małopłytkowość[§]	Bardzo często (18)	6
	Niedokrwistość[§]	Bardzo często (16)	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza nowotworowego[§#]	Niezbyt często (<1)	<1
Zaburzenie układu nerwowego	Zawroty głowy[§]	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia serca	Migotanie i trzepotanie przedsionków	Często (5)	2
Zaburzenia naczyniowe	Zasinienie[§]	Bardzo często (32)	<1
	Stłuczenie	Bardzo często (20)	0
	Wybroczyny	Często (7)	<1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3. lub wyższy (%)
	Plamica	Często (5)	<1
	Krwawy wylew podskórny	Często (3)	<1
	Krwotok/krwiak§ #	Bardzo często (30)	3
	Krwiomocz	Bardzo często (11)	<1
	Krwawienie z nosa	Często (8)	<1
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często (<1)	<1
	Nadciśnienie tętnicze§	Bardzo czesto (17)	8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel§	Bardzo często (21)	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (21)	2
	Zaparcie	Bardzo często (14)	<1
	Nudności	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka§	Bardzo często (25)	<1
	Świąd	Czesto (8)	<1
	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana	Czestość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe§	Bardzo często (27)	2
	Ból stawów	Bardzo często (15)	<1
	Ból pleców	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie§	Bardzo często (18)	1
	Zmęczenie	Bardzo często (14)	1
	Astenia	Często (4)	<1
	Obrzęk obwodowy	Często (9)	<1
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby neutrofili†±	Bardzo często (52)	22
	Zmniejszenie liczby płytek krwi†±	Bardzo często (39)	8
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny†±	Bardzo często (26)	4

***** Stopnie zostały określone według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), wersja 4.03.

† Na podstawie wyników badań laboratoryjnych

± Wartości procentowe opierają się na liczbie pacjentów, dla których dostępna jest ocena w punkcie początkowym i co najmniej jedna ocena po punkcie początkowym.

§ Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych

Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.

Tabela 4: Działania niepożądane zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem, zgłaszane w badaniu klinicznym BGB-3111-212 u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (n=143)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA		
		Wszystkie stopnie* (%)	Stopień ≥ 3. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych§	Bardzo często (14)	< 1
	Zapalenie płuc§#	Bardzo często (20)	15

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA		
		Wszystkie stopnie* (%)	Stopień ≥ 3. (%)
	Zapalenie płuc	Bardzo często (13)	11
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często (4)	< 1
	Zakażenie dróg moczowych§	Często (10)	2
	Zapalenie oskrzeli	Często (2)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość§	Bardzo często (37)	16
	Neutropenia§	Bardzo często (31)	25
	Niedokrwistość§	Bardzo często (12)	5
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy§	Często (4)	0
Zaburzenia serca	Migotanie i trzepotanie przedsionków§	Często (3)	1
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok/krwiak§	Bardzo często (16)	< 1
	Krwawienie z nosa	Często (5)	0
	Krwiomocz	Często (<1)	0
	Zasinienie§	Bardzo często (15)	0
	Stłuczenie	Bardzo często (8)	0
	Wybroczyny	Często (6)	0
	Plamica	Często (2)	0
	Krwawy wylew podskórny	Często (1)	0
	Nadciśnienie tętnicze§	Często (4)	< 1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel§	Bardzo często (13)	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (19)	3
	Zaparcie	Bardzo często (13)	0
	Nudności	Często (9)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka§	Bardzo często (10)	0
	Świąd	Często (7)	0
	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe§	Bardzo często (18)	2
	Ból pleców	Bardzo często (11)	< 1
	Ból stawów	Często (4)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie§	Bardzo często (27)	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA		
		Wszystkie stopnie* (%)	Stopień ≥ 3. (%)
	Zmęczenie	Bardzo często (15)	0
	Astenia	Często (12)	< 1
	Obrzęk obwodowy	Często (2)	0
Badania diagnostyczne†±	Zmniejszenie liczby płytek krwi†±	Bardzo często (65)	12
	Zmniejszenie liczby neutrofili†±	Bardzo często (48)	18
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny†±	Bardzo często (31)	< 1

* Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych zostały określone według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), wersja 5.0.
† Na podstawie wyników badań laboratoryjnych.
§ Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych.
# Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.
± Wartości procentowe opierają się na liczbie pacjentów, dla których dostępna jest ocena w punkcie początkowym i co najmniej jedna ocena po punkcie początkowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1550 pacjentów przyjmujących produkt leczniczy BRUKINSA stosowany w monoterapii 61,3% było w wieku 65 lat lub starszych. Działania niepożądane stopnia 3. albo wyższego występowały nieznacznie częściej u pacjentów w podeszłym wieku leczonych zanubrutynibem (69,6% pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z 62,7% pacjentów w wieku <65 lat). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat i młodszymi.

Spośród 143 pacjentów leczonych produktem BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem 42,0% było w wieku 65 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego była nieznacznie większa wśród pacjentów w podeszłym wieku leczonych zanubrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem (70,0% pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 62,7% pacjentów w wieku < 65 lat). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy BRUKINSA. Pacjentów, którzy przedawkują lek, należy uważnie monitorować i zapewnić im odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Burtona, kod ATC: L01EL03.

Mechanizm działania

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

Działanie farmakodynamiczne

Zajęcie BTK w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i próbkach biopsyjnych węzłów chłonnych

Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej utrzymywała się na poziomie 100% przez 24 godziny u pacjentów z nowotworami z limfocytów B przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 320 mg. Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w węzłach chłonnych wynosiła od 94% do 100% przy zalecanej dawce.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologę serca

Stosowanie zalecanych dawek (320 mg raz na dobę lub 160 mg dwa razy na dobę) nie wpłynęło w klinicznie istotny sposób na odstęp QTc. Pojedyncza dawka stanowiąca 1,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki (480 mg) zanubrutynibu nie spowodowała wydłużenia odstępu QT w klinicznie istotnym stopniu (tj. ≥10 ms).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma (MW)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego BRUKINSA w makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BTK oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu porównującym zanubrutynib z ibrutynibem (badanie ASPEN, BGB-3111-302). Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne byli pacjentami w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem klinicznym i potwierdzonym rozpoznaniem histologicznym nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma albo wcześniej nieleczonymi z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Pacjenci musieli spełnić co najmniej jedno kryterium kwalifikacyjne do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez panel ekspertów podczas siódmych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (ang. International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM) i musiała występować u nich choroba mierzalna definiowana jako stężenie IgM w surowicy >0,5 g/dl. Pacjentów z mutacją MYD88 ($MYD88^{MUT}$) przydzielono do kohorty 1 (N = 201) i zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę (Grupa A) albo 420 mg ibrutynibu raz na dobę (Grupa B) do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Uczestników, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego ($MYD88^{WT}$; szacunkowo u około 10% włączonych uczestników), włączono do kohorty 2 (N = 28) i przyjmowali oni 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę w trzeciej grupie badania bez randomizacji (Grupa C).

W kohorcie 1 ($MYD88^{MUT}$), mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres od 38 do 90 lat), przy czym 71% i 60% pacjentów leczonych odpowiednio ibrutynibem i zanubrutynibem było w wieku >65 lat. 33% pacjentów w grupie przyjmującej zanubrutynib oraz 22% pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib było w wieku >75 lat, 67% stanowili mężczyźni, a 91% osoby rasy kaukaskiej. W momencie włączania do badania u 44% pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib i u 46% pacjentów w grupie przyjmującej zanubrutynib występowało wysokie ryzyko zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS). U 164 pacjentów występowała nawrotowa albo oporna na leczenie postać choroby; mediana liczby stosowanych wcześniej metod leczenia wynosiła 1 (zakres od 1 do 8).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. independent review committee, IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych IWWM. Drugorzędowe punkty końcowe w kohorcie 1 obejmują odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MRR), czas trwania odpowiedzi, odsetek CR albo VGPR w ocenie badacza oraz czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS).

Badanie nadrzędności pierwszorzędowego punktu końcowego VGPR lub CR wymagało przeprowadzenia testów na zbiorze do analizy obejmującym pacjentów z nawrotem choroby/opornych na leczenie przed przeprowadzeniem testów w grupie do analizy ITT. Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 19,4 miesiąca. Spośród pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby / opornych na leczenie, odpowiednio 19,8% i 28,9% osiągnęło VGPR lub CR w grupie otrzymującej ibrutynib i w grupie przyjmującej zanubrutynib. W zbiorze do analizy obejmującym pacjentów z nawrotem choroby / opornych na leczenie nie uzyskano istotności statystycznej (2-stronna wartość p = 0,1160). W tabeli 5 podsumowano odpowiedzi zgodnie z oceną niezależnej komisji weryfikacyjnej IRC dla zbioru do analizy obejmującego pacjentów z nawrotem choroby / opornych na leczenie i zbioru do analizy ITT. W przypadku zanubrutynibu obserwowano odpowiedzi na zanubrutynib w poszczególnych podgrupach, w tym u pacjentów $MYD88^{WT}$ (kohorta 2), u których uzyskano VGPR lub CR na poziomie 26,9% oraz MRR na poziomie 50%.

Tabela 5: Analiza główna odpowiedzi choroby przeprowadzona przez niezależną komisję weryfikacyjną (badanie ASPEN)

	Pacjenci z nawrotem choroby / oporni na leczenie		**ITT**	
Kategoria odpowiedzi	**ibrutynib N = 81**	**zanubrutynib N = 83**	**ibrutynib N = 99**	**zanubrutynib N = 102**
Mediana czasu obserwacji, w miesiącach (przedział)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Odsetek VGPR albo CR, n (%)	**16 (19,8)**	**24 (28,9)**	19 (19,2)	29 (28,4)
95% CI [a]	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Różnica ryzyka (%) [b]	10,7		10,2	
Przedział ufności 95% [a]	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
Wartość p [c]	**0,1160**			
Odsetek odpowiedzi znacznej (odpowiedź częściowa albo lepsza), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI [a]	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Różnica ryzyka (%) [b]	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	

Kategoria odpowiedzi	Pacjenci z nawrotem choroby / oporni na leczenie		ITT	
	ibrutynib N = 81	**zanubrutynib N = 83**	**ibrutynib N = 99**	**zanubrutynib N = 102**
Czas trwania odpowiedzi znacznej				
Odsetek bez zdarzeń, % (95% CI)[d] po 18 miesiącach	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Wartości procentowe na podstawie N.

[a] Dwustronny, 95% przedział ufności Cloppera-Pearsona.

[b] Ogólna różnica ryzyka obliczona na podstawie metody Mantela-Haenszela z 95% przedziałem ufności, z zastosowaniem przybliżenia standardowego i błędu standardowego Sato, ze stratyfikacją według czynników stratyfikacji przy użyciu IRT (kategorie stratyfikacji CXCR4 WT i UNK łącznie) i grup wiekowych (≤65 lat i >65 lat). Grupa przyjmująca ibrutynib jest grupą kontrolną.

[c] Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według czynników stratyfikacji przy użyciu IRT (kategorie stratyfikacji CXCR4 WT i UNK łącznie) i grup wiekowych (≤65 lat i >65 lat).

[d]Odsetki bez zdarzeń są szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda.

Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wynosił odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415).

Pacjenci z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL)

Skuteczność zanubrutynibu oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu fazy II prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 68 pacjentów z MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię opartą na przeciwciele anty-CD20 (badanie MAGNOLIA, BGB-3111-214). U 26 (38,2%) pacjentów występował pozawęzłowy MZL, u 26 (38,2%) pacjentów – węzłowy MZL, u 12 (17,6%) pacjentów – śledzionowy MZL, a u 4 (6%) pacjentów – podtyp nieznany. Zanubrutynib był stosowany doustnie w dawce 160 mg dwa razy na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku pacjentów wynosiła 70 lat (zakres: od 37 do 95), a 53% pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana czasu od początkowego rozpoznania wynosiła 61,5 miesiąca (zakres: od 2,0 do 353,6). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: od 1 do 6), przy czym 27,9% pacjentów otrzymało 3 lub więcej linii leczenia ogólnoustrojowego; 98,5% (n = 67) pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię opartą na rytuksymabie, a 85,3% (n = 58) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekami alkilującymi; 5,9% pacjentów (n = 4) otrzymało wcześniej przeszczep komórek macierzystych. U sześćdziesięciu trzech (92,6%) pacjentów, początkowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. U dwudziestu dwóch (32,4%) pacjentów w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu występowała choroba oporna na leczenie. Odpowiedź guza oceniano według klasyfikacji Lugano 2014, a pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był ogólny wskaźnik odpowiedzi oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC) (tabela 6).

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z MZL na podstawie oceny dokonanej przez niezależną komisję weryfikacyjną (badanie MAGNOLIA)

	Badanie BGB-3111-214 (N = 66)[a]
ORR (95% CI)	68% (55,6;79,1)
CR	26%
PR	42%
Mediana DoR w miesiącach (95% CI)	NE (25,0, NE)
Wskaźnik braku zdarzeń DoR[b] w miesiącu 24., % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Mediana okresu obserwacji kontrolnej w miesiącach (min., maks.)	28,04 (1,64, 32,89)

[a] Dwóch pacjentów w badaniu BGB-3111-214 nie kwalifikowało się do oceny skuteczności w związku z centralnym potwierdzeniem transformacji MZL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.
[b] Wskaźniki braku zdarzeń oszacowano metodą Kaplana-Meiera z 95% CI oszacowanym za pomocą wzoru Greenwooda.
ORR: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*), CR: odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR: odpowiedź częściowa (ang. *partial response*), DoR: czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*), NE: nieoznaczalny (ang. *not estimable*)

W badaniu BGB-3111-214 mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,79 miesiąca (zakres: od 1,7 do 11,1 miesiąca). Po medianie okresu obserwacji kontrolnej wynoszącej 28,04 miesiąca (zakres: 1,64 do 32,89 miesiąca), mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) oceniana przez IRC nie została osiągnięta (95% CI wynosił 25,0 miesięcy do NE), a łącznie oszacowano, że u 72,9% (95% CI od 54,4 do 84,9) badanych zdarzenia nie wystąpiły po 24 miesiącach od początkowej odpowiedzi.

Ogólne wskaźniki odpowiedzi były podobne dla trzech różnych podtypów MZL (pozawęzłowego, węzłowego i śledzionowego).

Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)

Skuteczność produktu leczniczego BRUKINSA u pacjentów z CLL oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych.

Badanie SEQUOIA (BGB-3111-304): Międzynarodowe, randomizowane badanie fazy 3, prowadzone metodą otwartej próby, dotyczące zanubrutynibu w porównaniu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR) u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL.

Badanie SEQUOIA (BGB-3111-304) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem u 479 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL bez delecji 17p (del(17p)) (grupa A i B; kohorta 1). Grupa C (kohorta 2) to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii u 110 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL z del(17p) potwierdzoną na podstawie oceny centralnej.

Do obu kohort włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, którzy nie kwalifikowali się do chemioimmunoterapii z zastosowaniem fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu (FCR).

Charakterystyka demograficzna i początkowa była ogólnie zrównoważona pomiędzy grupą A (zanubrutynib) a grupą B (BR) kohorty 1. W obu grupach mediana wieku wynosiła 70,0 lat, z nieco większym odsetkiem pacjentów w wieku ≥ 75 lat (26,1%) w grupie A, w porównaniu z grupą B (22,3%), i nieco mniejszym odsetkiem pacjentów w wieku 65-75 lat (55,2%) w grupie A, w porównaniu z grupą B (58,4%). W kohorcie 1, u 92,7% pacjentów (93,7% w grupie A i 91,6% w grupie B) początkowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. W kohorcie 2 (grupa C otrzymująca zanubrutynib) u 87,3% pacjentów początkowy stan sprawności wynosił 0 lub 1.

Charakterystyka demograficzna i początkowa były również ogólnie podobne pomiędzy grupą A (zanubrutynib) w kohorcie 1 a grupą C (zanubrutynib) w kohorcie 2.

W kohorcie 1 randomizacja była stratyfikowana według wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), stadium wg klasyfikacji Bineta (C w porównaniu do A lub B), statusu mutacyjnego rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV) (zmutowany lub niezmutowany) oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna lub Europa, lub Azja i Pacyfik). Łącznie 479 pacjentów poddano randomizacji [zbiór do analizy zgodnie z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat,* ITT)], 241 do grupy otrzymującej zanubrutynib w monoterapii ciągłej i 238 do 6 cykli terapii bendamustyną i rytuksymabem (BR).

W kohorcie 1, pacjentom w grupie A otrzymującej zanubrutynib podawano dawkę 160 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W grupie B pacjenci otrzymywali bendamustynę w dawce 90 mg/m^2 pc./dobę w pierwszych 2 dniach każdego

cyklu przez 6 cykli oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w cyklu 1 oraz w dawce 500 mg/m^2 pc. w cyklach od 2. do 6. Każdy cykl leczenia trwał około 28 dni. W kohorcie 2 (grupa C) pacjenci otrzymywali zanubrutynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dla kohorty 1 pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival,* PFS), oceniany przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną (IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ogólny wskaźnik odpowiedzi na podstawie oceny komisji IRC.

W kohorcie 1 mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej dla PFS wynosiła 25,0 miesięcy (zakres: 0,0 do 41,4). Wskaźnik PFS po 24 miesiącach wynosił 85,5% (95% CI: 80,1; 89,6) dla zanubrutynibu i 69,5% (95% CI: 62,4; 75,5) dla BR. W kohorcie 2 mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej dla PFS wynosiła 27,9 miesięcy (zakres: 1,0 do 38,8), a wskaźnik PFS po 24 miesiącach 88,9% (95% CI: 81,3; 93,6). ORR na podstawie oceny komisji IRC w kohorcie 2 wynosił 90,0% (95% CI: 82,8; 94,9). Mediana czasu do odpowiedzi częściowej lub większej na podstawie oceny komisji IRC wyniosła 2,89 miesiąca (zakres: 1,8; 14,2) i 2,86 miesiąca (zakres: 1,9; 13,9), odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib w kohorcie 1 i w kohorcie 2.

Wyniki dotyczące skuteczności dla kohorty 1 przedstawiono w tabeli 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla obu grup w kohorcie 1 przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 7: **Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SEQUOIA**

	Kohorta 1* Pacjenci bez del(17p)	
Punkt końcowy	**Zanubrutynib (n = 241)**	**Bendamustyna + rytuksymab (n = 238)**
Czas przeżycia bez progresji choroby†		
Liczba zdarzeń, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresja choroby, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Zgon, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (95% CI), miesiące [a]	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,42 (0,28; 0,63)	
Wartość P [c]	<0,0001	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi† % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: odpowiedź całkowita, CRi: odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego, nPR: odpowiedź częściowa węzłów chłonnych, PR: odpowiedź częściowa, PR-L: częściowa odpowiedź z limfocytomą, CI: przedział ufności, NE: niemożliwe do oszacowania, mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 25,0 miesięcy (95% CI: 24,6; 25,2).

***** Zbiór do analizy ITT

† Ocena dokonana przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną.

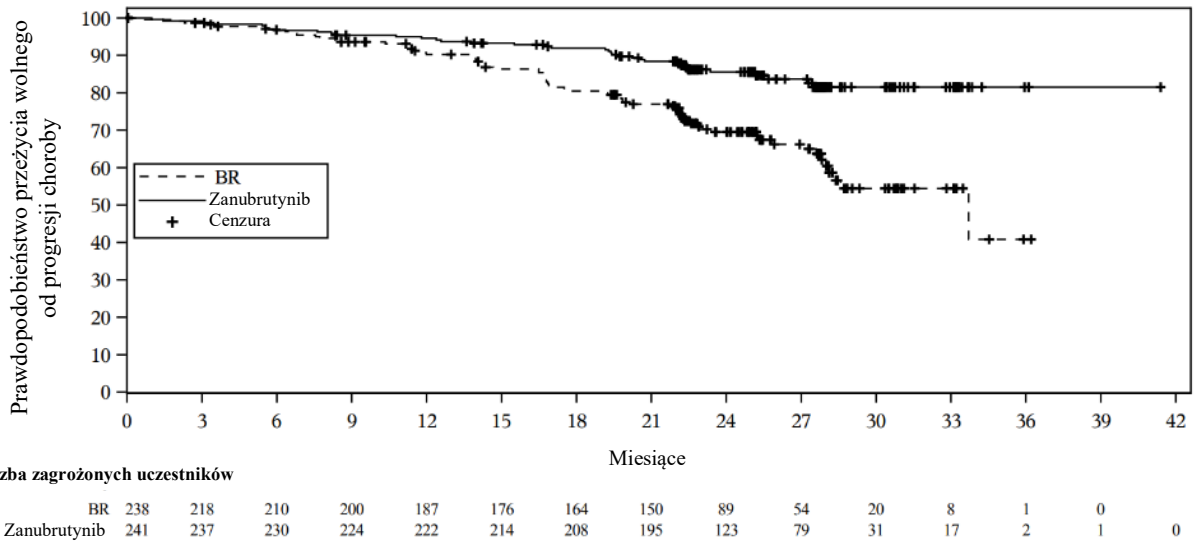
a Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

b Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z grupą otrzymującą bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem, jako grupą referencyjną.

c Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

W zaktualizowanej analizie *ad hoc* z medianą obserwacji kontrolnej wynoszącą 33,5 miesiąca dla PFS, PFS pozostał zgodny z wynikami analizy głównej z HR na poziomie 0,33 (95% przedział ufności: 0,22 do 0,48; opisowa wartość P <0,0001) w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaiu do grupy otrzymującej BR. W grupie otrzymującej zanubrutynib nie osiągnięto mediany PFS, a wartość ta dla grupy otrzymującej BR wynosiła 39,2 miesiąca. Po 36 miesiącach od randomizacji oszacowano, że u 83,6% pacjentów leczonych zanubrutynibem i 55,1% pacjentów leczonych BR nie wystąpiła progresja i pozostawali oni przy życiu. Przy medianie obserwacji kontrolnej wynoszącej 35,8 miesiąca w żadnej z grup nie osiągnięto mediany czasu przeżycia; szacunkowa wartość wskaźnika czasu przeżycia po 36 miesiącach wynosiła 90,9% (95% przedział ufności: 86,3 do 94,0) w grupie otrzymującej zanubrutynib i odpowiednio 89,5% (95% przedział ufności: 84,2 do 93,1) w grupie otrzymujące BR.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS w kohorcie 1 na podstawie oceny komisji IRC w ramach badania SEQUOIA (populacja ITT)



Liczba zagrożonych uczestników

BR	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1	0
Zanubrutynib	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2	1	0

Badanie ALPINE (BGB-3111-305): Randomizowane badanie fazy 3, dotyczące zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem, u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie (ang. relapsed/refractory, R/R) CLL

Badanie ALPINE (BGB-3111-305) to randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek. Do tego badania włączono 652 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię ogólnoustrojową. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej zanubrutynib w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę lub ibrutynib w dawce 420 mg doustnie raz na dobę. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Randomizacja była stratyfikowana według wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), regionu geograficznego (Chiny lub pozostałe kraje), statusu oporności na leczenie (tak lub nie) oraz statusu mutacji del(17p)/*TP53* (obecna lub nieobecna).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były ogólnie zrównoważone między grupami leczenia w zbiorze do analizy ITT i u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów.

W zbiorze do analizy ITT mediana wieku wynosiła 67,0 lat w grupie otrzymującej zanubrutynib i 68,0 lat w grupie otrzymującej ibrutynib. U większość pacjentów w obu grupach (97,9% w grupie otrzymującej zanubrutynib; 96,0% w grupie otrzymującej ibrutynib) PS wg ECOG wynosił 0 lub 1. Podobne dane demograficzne i charakterystykę początkową zaobserwowano u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii ogólnoustrojowej wynosi 1,0 w grupie otrzymującej zanubrutynib (zakres od 1 do 6) i 1,0 w grupie otrzymującej ibrutynib (zakres od 1 do 8), zarówno w zbiorze do analizy ITT, jak i w grupie pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów.

Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorem BTK zostali wykluczeni z badania 305 i dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania zanubrutynibu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BCL 2.

Spośród 652 pacjentów ogółem, 327 pacjentów zostało przydzielonych do monoterapii zanubrutynibem, a 325 pacjentów – do monoterapii ibrutynibem. Ocena skuteczności oparta jest na wstępnie określonej analizie okresowej pierwszych 415 randomizowanych pacjentów z populacji ITT. Spośród tych pacjentów, 207 pacjentów zostało przydzielonych do monoterapii zanubrutynibem, a 208 – do monoterapii ibrutynibem. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, zdefiniowany jako odpowiedź częściowa lub lepsza).

We wstępnie określonej analizie okresowej ORR u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów zanubrutynib wykazał się nie mniejszą (1-stronne p <0,0001) i większą (2-stronne p = 0,0006) skutecznością w porównaniu do ibrutynibu, w określonym w protokole głównym punkcie końcowym ORR na podstawie oceny badacza. Odpowiedź określona przez komisję IRC również wykazała nie mniejszą skuteczność zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu (1-stronne p <0,0001). W końcowej analizie ORR na podstawie oceny badacza jest on nadal wyższy (79,5% w porównaniu z 71,1%) w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaniu z grupą otrzymującą ibrutynib (opisowo p = 0,0133); ORR określony przez komisję IRC był również znacząco wyższy w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaniu z grupą otrzymującą ibrutynib, wykazując większą skuteczność (odpowiednio 80,4% w porównaniu z 72,9%; 2-stronny współczynnik p = 0,0264).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALPINE (wstępnie określona analiza okresowa pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów) na podstawie oceny badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy, określony w protokole) oraz oceny komisji IRC

	Ocena badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy, określony w protokole)		**Ocena komisji IRC**	
Punkt końcowy	**Zanubrutynib (n = 207)**	**Ibrutynib (n = 208)**	**Zanubrutynib (n = 207)**	**Ibrutynib (n = 208)**
Ogólny wskaźnik odpowiedzi[§] n (%) (95% CI)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)	158 (76,3) (69,9; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Współczynnik odpowiedzi [a] (95% CI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Nie mniejsza skuteczność [b]	1-stronna wartość p <0,0001		1-stronna wartość p <0,0001	
Większa skuteczność [c]	2-stronna wartość p 0,0006		2-stronna wartość p 0,0121	
Czas trwania odpowiedzi [d]: współczynnik czasu wolnego od zdarzeń w ciągu 12 miesięcy % (95% CI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR+CRi+nPR+PR, CR: odpowiedź całkowita, CRi: odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego, nPR: odpowiedź częściowa węzłów chłonnych, PR: odpowiedź częściowa, CI: przedział ufności
Mediana czasu trwania odpowiedzi na podstawie oceny badacza nie została osiągnięta w grupie otrzymującej zanubrutynib w analizie okresowej; mediana czasu obserwacji kontrolnej w ramach badania wyniosła 15,31 miesiąca (zakres: 0,1; 23,1) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 15,43 miesiąca (zakres: 0,1; 26,0) w grupie otrzymującej ibrutynib.
[§] Testowanie hipotezy pod kątem nie mniejszej skuteczności w odniesieniu do ORR w analizie okresowej opiera się na pierwszych 415 pacjentach tylko przy 1-stronnym poziomie istotności wynoszącym 0,005.
[a] Współczynnik odpowiedzi: szacunkowy ogólny wskaźnik odpowiedzi w grupie otrzymującej zanubrutynib podzielony przez ogólny wskaźnik odpowiedzi w grupie otrzymującej ibrutynib.
[b] Stratyfikowany test w porównaniu do współczynnika odpowiedzi zerowej na poziomie 0,8558.
[c] Stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela.
[d] Szacunkowa ocena Kaplana-Meiera.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie oceny badacza w analizie okresowej ORR u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów wyniosła 5,59 miesiąca (zakres: 2,7; 14,1) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 5,65 miesiąca (zakres: 2,8; 16,7) w grupie otrzymującej ibrutynib. Wyniki oceniane przez komisję IRC były zgodne (5,55 miesiąca w porównaniu do 5,63 miesiąca, odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib i ibrutynib). W końcowej analizie ORR u wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów mediana czasu do uzyskania odpowiedzi nie uległa zmianie (5,59 miesiąca w porównaniu do 5,65 miesiąca na podstawie oceny badacza i 5,52 miesiąca w porównaniu do 5,62 miesiąca na podstawie oceny komisji IRC, odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib i ibrutynib).

U pacjentów z mutacją del(17p) wśród pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów ORR na podstawie oceny badacza wynosił 83,3% (95% CI 62,5; 95,3; 20 z 24 pacjentów) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 53,8% (95% CI 33,4; 73,4; 14 z 26 pacjentów) w grupie otrzymującej ibrutynib. ORR na podstawie oceny komisji IRC wynosił 79,2% (95% CI 57,8; 92,9; 19 z 24 pacjentów) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 61,5% (95% CI 40,6; 79,8; 16 z 26 pacjentów) w grupie otrzymującej ibrutynib. W końcowej analizie ORR u wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów ORR na podstawie oceny wynosił 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 39 z 45 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 56,0% (95% CI 41,3; 70,0; 28 z 50 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej ibrutynib. ORR na podstawie oceny komisji IRC wynosił 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 39 z 45 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 64,0% (95% CI 49,2; 77,1; 32 z 50 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej ibrutynib.

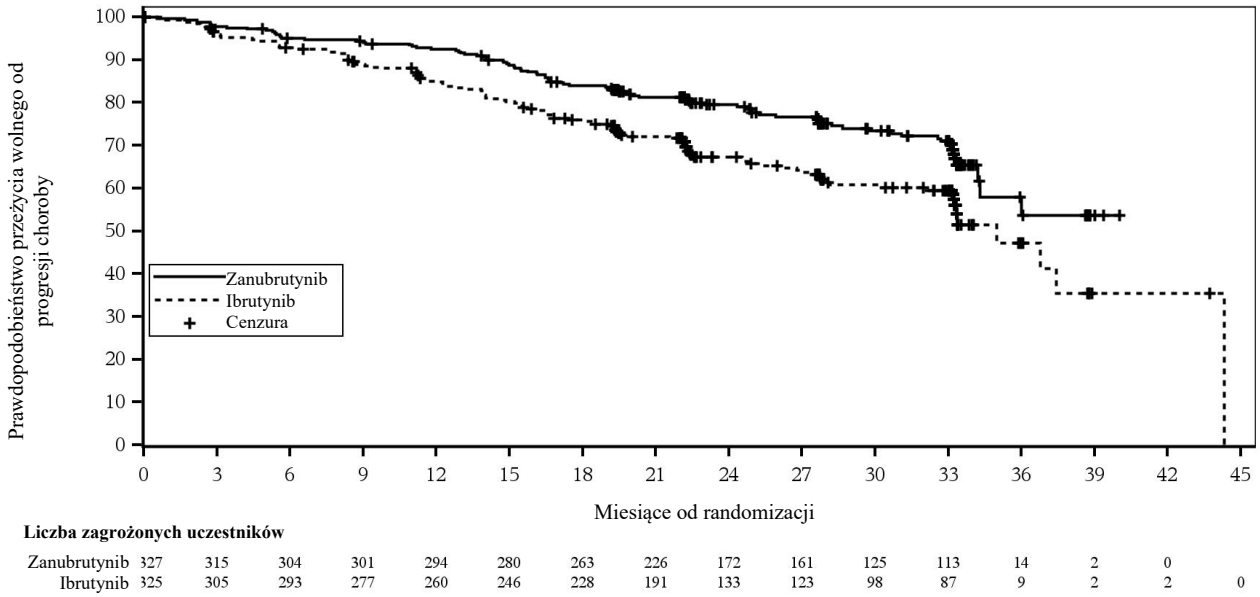
We wstępnie określonym terminie ostatecznej analizy PFS (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.) do badania było włączonych łącznie 652 pacjentów. Mediana czasu obserwacji pod kątem PFS wyniosła 28,1 miesiąca na podstawie oceny badacza i 30,7 miesiąca na podstawie oceny komisji IRC. Wykazano nadrzędność zanubrutynibu wobec ibrutynibu w zakresie PFS na podstawie oceny badacza i komisji IRC. Wyniki dotyczące skuteczności dla PFS przedstawiono w tabeli 9, a krzywa Kaplana-Meiera dla PFS na podstawie oceny komisji IRC znajduje się na rycinie 2.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALPINE (wstępnie określona analiza końcowa PFS wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów) na podstawie oceny badacza i komisji IRC (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)

Punkt końcowy	Ocena badacza		Niezależna ocena*	
	Zanubrutynib (N = 327)	Ibrutynib (N = 325)	Zanubrutynib (N = 327)	Ibrutynib (N = 325)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby				
n zdarzeń (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-stronna wartość p[b]	0,0024		0,0024	

[*] Dokonana przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną.
[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z ibrutynibem jako grupą referencyjną.
[b] Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

Rycina 2: Krzywa progresji Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od progresji na podstawie oceny niezależnej komisji centralnej (ITT) (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)

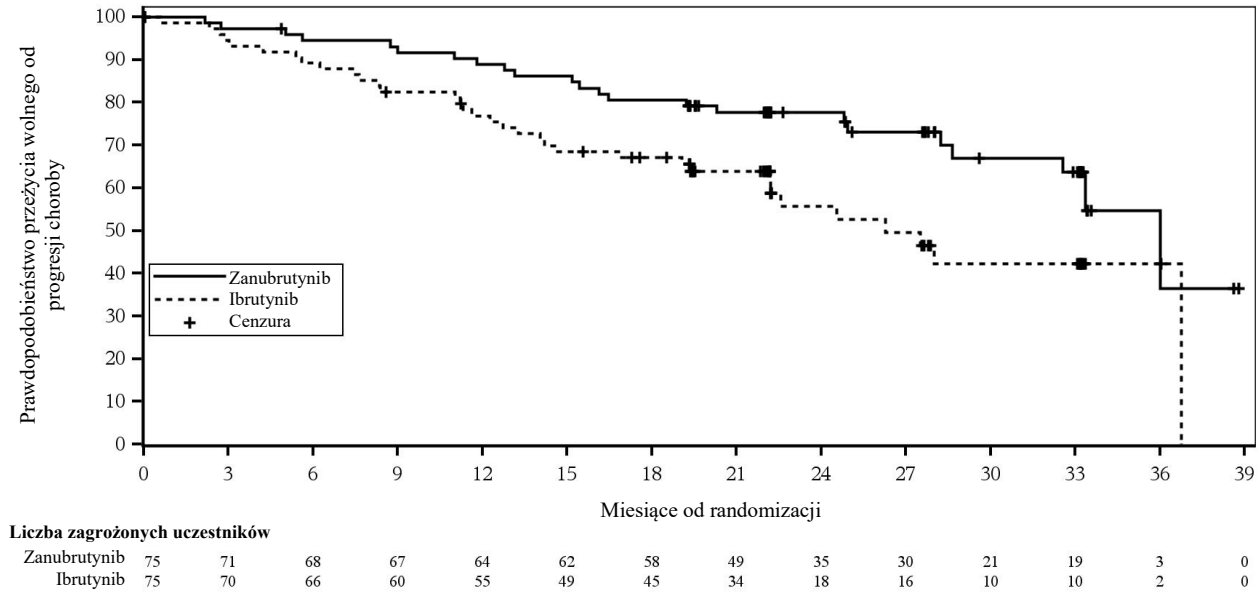


Liczba zagrożonych uczestników

Zanubrutynib	327	315	304	301	294	280	263	226	172	161	125	113	14	2	0
Ibrutynib	325	305	293	277	260	246	228	191	133	123	98	87	9	2	2	0

U pacjentów z mutacją del(17p)/TP53 współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny badacza wynosił 0,53 (95% CI 0,31, 0,88). Na podstawie niezależnej oceny współczynnik ryzyka wynosił 0,52 (95% CI 0,30; 0,88) (rycina 3).

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie oceny niezależnej komisji centralnej dla pacjentów z del 17p lub TP53 (ITT) (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)



Liczba zagrożonych uczestników

Zanubrutynib	75	71	68	67	64	62	58	49	35	30	21	19	3	0
Ibrutynib	75	70	66	60	55	49	45	34	18	16	10	10	2	0

Z szacunkową medianą okresu obserwacji kontrolnej wynoszącą 32,8 miesiąca, mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta w żadnej grupie, a u 17% pacjentów wystąpiło zdarzenie.

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL)

Skuteczność zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z obinutuzumabem oceniano w badaniu ROSEWOOD (BGB-3111-212), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 prowadzonym metodą otwartej próby. Ogółem do badania włączono 217 pacjentów z nawrotowym (zdefiniowanym jako progresja choroby po zakończeniu ostatniej terapii) lub opornym na leczenie (zdefiniowanym jako nieosiągnięcie CR lub PR po ostatniej terapii) chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1–3a, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe, w tym przeciwciało anty-CD20 i odpowiednią terapię skojarzoną opartą na środku alkilizującym. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej zanubrutynib w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, w skojarzeniu z obinutuzumabem w dawce 1 000 mg dożylnie (grupa A) lub do grupy otrzymującej obinutuzumab w monoterapii (grupa B). Obinutuzumab podawano w 1., 8. i 15. dniu pierwszego cyklu, a następnie w 1. dniu cykli 2–6. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci otrzymywali opcjonalne leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, jedną infuzję co drugi cykl, obejmujące maksymalnie 20 dawek.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej obinutuzumab mogli przejść do grupy przyjmującej zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem w przypadku wystąpienia progresji choroby lub braku odpowiedzi (zdefiniowanej jako najlepsza odpowiedź w postaci stabilizacji choroby) po 12 cyklach. Randomizacja była stratyfikowana według liczby wcześniejszych linii leczenia (2 do 3 lub > 3), statusu oporności na rytuksymab (tak lub nie) i regionu geograficznego (Chiny lub inne kraje/regiony).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były ogólnie zrównoważone między grupą otrzymującą leczenie skojarzone z zanubrutynibem a grupą otrzymującą obinutuzumab w monoterapii u 217 zrandomizowanych pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 31 do 88 lat), 49,8% stanowili mężczyźni, a 64,1% osoby rasy białej. U większości (97,2%) pacjentów wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1.

Podczas badań przesiewowych u większości pacjentów występowała choroba w stadium zaawansowania III lub IV według klasyfikacji z Ann Arbor (179 pacjentów [82,5%]). U 88 pacjentów (40,6%) występowała choroba o dużej masie guza (zdefiniowana jako ≥ 1wyjściowa zmiana docelowa o średnicy ≥ 5 cm). Stu dwudziestu trzech pacjentów (56,7%) spełniło kryteria GELF.

Mediana liczby wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych wynosiła 3 linie leczenia (zakres: od 2 do 11 linii leczenia). Wszystkich 217 pacjentów otrzymało wcześniej ≥ 2 linie leczenia, które obejmowały terapię rytuksymabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią), a 59 z 217 pacjentów (27,2%) otrzymało wcześniej > 3 linie leczenia. Spośród 217 pacjentów 114 (52,5%) było opornych na leczenie rytuksymabem (co definiuje się jako brak odpowiedzi lub progresję w trakcie stosowania jakiegokolwiek wcześniejszego schematu leczenia zawierającego rytuksymab [w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią] lub progresję w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu w ramach leczenia indukcyjnego lub podtrzymującego). Dwunastu (5,5%) pacjentów przyjmowało wcześniej obinutuzumab.

Spośród 217 pacjentów 145 zrandomizowano do grupy leczenia skojarzonego z zanubrutynibem, a 72 do grupy otrzymującej obinutuzumab w monoterapii. Medianę czasu obserwacji przedstawiono w tabeli 10. Mediana czasu trwania ekspozycji na zanubrutynib wynosiła 12,4 miesiąca w dniu odcięcia danych 31 grudnia 2024 r.

Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej obinutuzumab w monoterapii 36 przeszło na terapię skojarzoną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ogólny wskaźnik odpowiedzi (zdefiniowany jako odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita), określony w niezależnym przeglądzie centralnym przy użyciu klasyfikacji z Lugano dla chłoniaków nieziarniczych (NHL). Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 10 i na rycinie 4.

Tabela 10: Wyniki skuteczności według niezależnego przeglądu centralnego (ITT) (badanie ROSEWOOD)

	Zanubrutynib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**	**Zanubrutynib + obinutuzumab (N = 145) n (%)**	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**
Data odcięcia danych	31 grudnia 2024 r.		25 czerwca 2022 r.	
Mediana czasu obserwacji (miesiące)	36,83	31,52	20,21	20,40
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, n (%) (95% CI[a])	102 (70,3) (62,2; 77,6)	32 (44,4) (32,7; 56,6)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
wartość p[b]	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)				
Mediana (95% CI)[c]	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14,0 (9,2; 25,1)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (miesiące)				
Mediana (95% CI)[c]	22,1 (16,1; 34,0)	10,3 (6,5, 13,8)	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR + PR, CR: całkowita odpowiedź, PR: częściowa odpowiedź

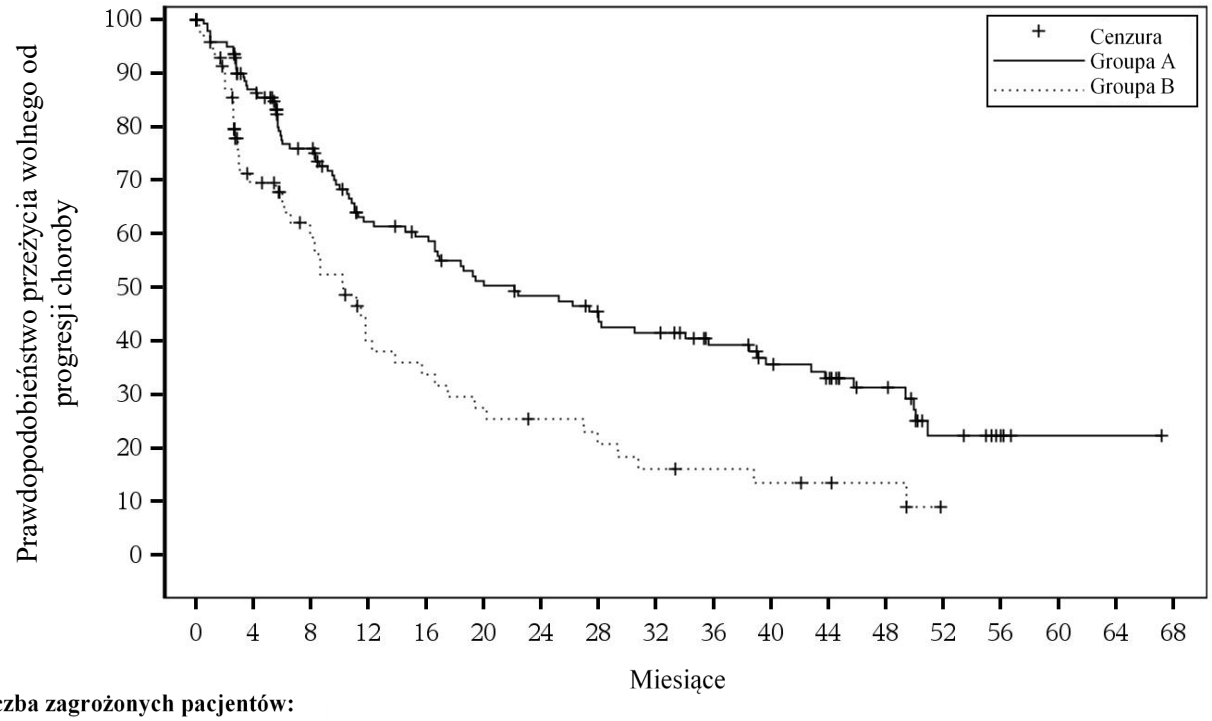
[a] Oszacowano przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

[b] Metoda Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowana według statusu oporności na rytuksymab, liczby wcześniejszych linii leczenia i regionu geograficznego dla IRT.

[c] Mediany oszacowane metodą Kaplana-Meiera; 95% CI oszacowane metodą Brookmeyera i Crowleya.

[d] Wskaźniki DOR oszacowane metodą Kaplana-Meiera; 95% CI oszacowane przy użyciu wzoru Greenwooda. DOR nie był kontrolowany pod kątem błędu typu I, a CI mają charakter nominalny.

Rycina 4: Wykres Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez progresji choroby według niezależnego przeglądu centralnego (ITT)



Liczba zagrożonych pacjentów:

Groupa A	145	135	117	95	93	80	70	68	65	59	55	54	51	50	44	43	42	39	34	34	28	27	24	17	17	13	8	7	3	1	1	1	1	1	0
Groupa B	72	61	41	35	31	27	19	17	16	14	13	12	11	11	9	8	7	6	6	6	5	5	4	3	3	1	0								

Grupa A, zanubrutynib + obinutuzumab; Grupa B, obinutuzumab

Całkowity czas przeżycia
Na dzień 31 grudnia 2024 r. w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zmarło 51 pacjentów (35,2%), a w grupie otrzymującej obinutuzumab w monoterapii – 33 pacjentów (45,8%). Po 18 miesiącach całkowity wskaźnik przeżycia wynosił 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8) w grupie otrzymującej obinutuzumab w monoterapii. Analiza OS może być zakłócona z powodu 36 pacjentów (50,0%), którzy przeszli z grupy przyjmującej obinutuzumab w monoterapii do grupy przyjmującej leczenie skojarzone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego BRUKINSA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytowego oraz w leczeniu nowotworów z dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie zanubrutynibu w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (ang. area under the plasma drug concentration over time curve, AUC) zwiększają się proporcjonalnie w zakresie dawki od 40 mg do 320 mg (od 0,13 do 1-krotności zalecanej całkowitej dawki dobowej). Po podawaniu wielokrotnym przez 1 tydzień zaobserwowano ograniczoną kumulację ogólnoustrojową zanubrutynibu.

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) dobowego AUC zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 2099 (42%) ng·h/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 1917 (59%) ng·h/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę. Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) C_{max} zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 299 (56%) ng/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 533 (55%) ng/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana t_{max} dla zanubrutynibu wynosi 2 godziny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w AUC ani C_{max} zanubrutynibu po podaniu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu (około 1000 kalorii, przy czym 50% całkowitej wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) u zdrowych uczestników.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (%CV) pozornej objętości dystrybucji (Vz/F) zanubrutynibu w stanie stacjonarnym w fazie końcowej wynosiła 522 L (71%). Zanubrutynib wiąże się z białkami osocza w około 94%, a stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,7–0,8.

Metabolizm

Zanubrutynib jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A.

Eliminacja

Średni okres półtrwania ($t_{½}$) zanubrutynibu wynosi około 2 do 4 godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki zanubrutynibu wynoszącej 160 mg albo 320 mg. Średnia geometryczna (%CV) pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) zanubrutynibu w fazie końcowej wynosiła 128 (61%) l/h. Po podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie zanubrutynibu wynoszącej 320 mg około 87% dawki odzyskano w kale (38% w postaci niezmienionej), a 8% z moczu (mniej niż 1% w postaci niezmienionej).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (N = 1291) wiek (19 do 90 lat, średni wiek 65±12,5) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej płeć (872 mężczyzn i 419 kobiet) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej rasa (964 osób rasy białej, 237 osób rasy azjatyckiej, 30 osób rasy czarnej i 25 osób, których rasa została sklasyfikowana jako „inna") nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Masa ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej masa ciała (36 do 149 kg, średnia masa ciała 76,5±16,9 kg) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu (N=1291).

Zaburzenia czynności nerek

Zanubrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [creatinine clearance, CrCl] ≥15 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta) nie miało wpływu na ekspozycję na zanubrutynib. Analiza opierała się na 362 pacjentach z prawidłową czynnością nerek, 523 pacjentach z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 303 pacjentach z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, 11 pacjentach z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i jednym pacjencie ze schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ schyłkowej niewydolności nerek (CrCl <15 ml/min) i dializ na farmakokinetykę zanubrutynibu nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowita wartość AUC dla zanubrutynibu zwiększyła się o 11% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), o 21% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i o 60% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Wartość AUC dla niezwiązanego zanubrutynibu zwiększyła się o 23% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), o 43% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i o 194% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy wynikiem według klasyfikacji Childa-Pugha, stężeniem albuminy w surowicy w punkcie początkowym, stężeniem bilirubiny w surowicy w punkcie początkowym i czasem protrombinowym w punkcie początkowym z AUC niezwiązanego zanubrutynibu.

Badania *in vitro*

Enzymy CYP

Zanubrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i CYP2C8. Zanubrutynib nie jest induktorem CYP1A2.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Zanubrutynib jest prawdopodobnie substratem glikoproteiny P. Zanubrutynib nie jest substratem ani inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

Interakcje farmakodynamiczne

Badanie *in vitro* wykazało, że potencjalne interakcje farmakodynamiczne między zanubrutynibem a rytuksymabem są niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby zanubrutynib zakłócał proces cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) wywołany przeciwciałami anty-CD20.
Badania *in vitro*, *ex vivo* i na zwierzętach wykazały, że zanubrutynib nie miał wpływu lub wywierał minimalny wpływ na aktywację płytek krwi, ekspresję glikoprotein i tworzenie skrzepliny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Ogólny profil toksykologiczny zanubrutynibu scharakteryzowano na podstawie doustnego podawania szczurom rasy Sprague-Dawley przez okres do 6 miesięcy leczenia i psom rasy beagle przez okres do 9 miesięcy leczenia.

W badaniach na szczurach z wielokrotną dawką stosowaną do 6 miesięcy leczenia, śmiertelność związaną z badanym produktem odnotowano przy dawce 1000 mg/kg/dobę (81x wartość kliniczna AUC) z wynikami histopatologicznymi w przewodzie pokarmowym. Inne zmiany obserwowano głównie w trzustce (atrofia, fibroplazja, krwotok i (lub) nacieki komórek zapalnych) przy dawkach ≥ 30 mg/kg/dobę (3x wartość kliniczna AUC), w skórze wokół nosa/ust/oczu (naciek komórek zapalnych, nadżerka/wrzód) od dawki 300 mg/kg/dobę (16x wartość kliniczna AUC) i w płucu (obecność makrofagów w pęcherzykach) przy dawce 300 mg/kg/dobę. Wszystkie te obserwacje zostały całkowicie lub częściowo odwrócone po 6-tygodniowej rekonwalescencji, z wyjątkiem zmian dotyczących trzustki, które nie zostały uznane za klinicznie istotne.

W badaniach na psach po wielokrotnym podaniu dawki przez okres do 9 miesięcy leczenia, wyniki związane z badanym produktem odnotowano głównie w przewodzie pokarmowym (miękkie/wodniste/śluzowate stolce, na skórze (wysypka, czerwone przebarwienia oraz zgrubienia/łuszczenie się skóry) oraz w węzłach chłonnych krezkowych, żuchwowych i jelitowych, a także śledzionie (ubytek limfoidalny lub erytrofagocytoza) przy dawkach od 10 mg/kg/dobę (3x wartość kliniczna AUC) do 100 mg/kg/dobę (18x wartość kliniczna AUC). Wszystkie te wyniki zostały całkowicie lub częściowo cofnięte po 6-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Rakotwórczość/genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości zanubrutynibu.
Zanubrutynib nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (Amesa), nie wykazywał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowych w komórkach ssaków (jajnika chomika chińskiego) ani nie był klastogenny w mikrojądrowym teście *in vivo* szpiku kostnego u szczurów.

Toksyczny wpływ na rozwój i reprodukcję

Przeprowadzono połączone badanie dotyczące płodności samców i samic oraz wczesnego rozwoju zarodkowego na szczurach, którym podawano doustne dawki zanubrutynibu wynoszące 30, 100 i 300 mg/kg/dobę. Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic, ale przy największej badanej dawce zaobserwowano nieprawidłowości morfologiczne w nasieniu i zwiększoną utratę po zagnieżdżeniu zarodka. Dawka wynosząca 100 mg/kg/dobę jest około 13 razy większa niż dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzono na szczurach i królikach. Zanubrutynib podawano doustnie ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy w dawkach wynoszących 30, 75 i 150 mg/kg/dobę. Wady rozwojowe serca (częstość występowania serca dwukomorowego albo trzykomorowego wynosząca 0,3%–1,5%) odnotowano w przypadku wszystkich zastosowanych dawek przy jednoczesnym braku toksycznego wpływu na samice. Dawka 30 mg/kg/dobę powoduje około 5 razy większe narażenie (AUC) niż narażenie u pacjentów przyjmujących dawkę terapeutyczną.

Podawanie zanubrutynibu ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy w dawkach 30, 70 i 150 mg/kg/dobę powodowało utratą zarodka po zagnieżdżeniu w przypadku największej dawki. Dawka 70 mg/kg powoduje około 25 razy większe narażenie (AUC) niż narażenie u pacjentów przyjmujących dawkę terapeutyczną i wiąże się z toksycznym wpływem na samice.

W badaniu dotyczącym toksyczności rozwojowej przed urodzeniem i po urodzeniu zanubrutynib podawano doustnie szczurom w dawkach 30, 75 i 150 mg/kg/dobę od momentu zagnieżdżenia zarodka do zaprzestania karmienia mlekiem matki. U potomstwa grup przyjmujących średnią i dużą dawkę masa ciała była zmniejszona przed zaprzestaniem karmienia mlekiem matki, a w przypadku wszystkich grup występowały działania niepożądane w obrębie oczu (np. zaćma, wytrzeszcz oczu). Dawka 30 mg/kg/dobę jest około 5 razy większa niż dawka terapeutyczna dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan (E487)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz użyty do wykonania nadruku

Szelak (E904)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci.
Każde pudełko tekturowe zawiera 1 butelkę ze 120 twardymi kapsułkami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia
E-mail: beone.netherlands@beonemed.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2026 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 160 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg zanubrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana 160 mg zawiera 312,2 mg laktozy jednowodnej, 0,2 mg laku aluminiowego błękitu brylantowego FCF (E133) i 0,14 mg laku aluminiowego indygokarminy (E132).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalne, niebieskie tabletki powlekane o długości 16 mm i szerokości 7,8 mm, z wytłoczonymi literami „zanu” na jednej stronie oraz linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na dwie równe połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma*, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20.

Produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia,* CLL).

Produkt leczniczy BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem leczniczym powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana całkowita dawka dobowa zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (dwie tabletki 160 mg raz na dobę) albo dwa razy na dobę (po jednej tabletce 160 mg dwa razy na dobę). Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem

Zanubrutynib należy podać przed infuzją obinutuzumabu. Zalecana dawka to 1 000 mg obinutuzumabu dożylnie w 1., 8. i 15. dniu cyklu 1. oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu od cyklu 2. do cyklu 6. Według uznania lekarza obinutuzumab może być podany w dawce 100 mg w 1. dniu i 900 mg w 2. dniu cyklu 1. zamiast w dawce 1000 mg w 1. dniu cyklu 1. Można zalecić leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (jedna infuzja co dwa miesiące przez okres do dwóch lat). Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania, w tym premedykacji przed każdą infuzją, znajdują się w ChPL obinutuzumabu.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych:

Zalecane modyfikacje dawki zanubrutynibu w przypadku działań niepożądanych stopnia 3. albo wyższego przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	**Wystąpienie działania niepożądanego**	**Modyfikacja dawki (dawka początkowa: 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę)**
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3. Gorączka neutropeniczna stopnia ≥ 3. Trombocytopenia stopnia 3. z istotnym krwawieniem Neutropenia stopnia 4. (utrzymująca się > 10 kolejnych dni) Trombocytopenia stopnia 4. (utrzymująca się > 10 kolejnych dni)	Po raz pierwszy	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 320 mg raz na dobę albo 160 mg dwa razy na dobę
	Po raz drugi	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 160 mg raz na dobę albo 80 mg dwa razy na dobę
	Po raz trzeci	Wstrzymać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA Po ustąpieniu działań toksycznych do stopnia ≤ 1. albo poziomu występującego w punkcie początkowym: rozpocząć ponownie przyjmowanie 80 mg raz na dobę
	Po raz czwarty	Przerwać stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA

Bezobjawowej limfocytozy nie należy traktować jako działania niepożądanego, a pacjenci, u których ona wystąpi, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego BRUKINSA.

Informacje na temat modyfikacji dawki obinutuzumabu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych znajdują się w ChPL dla obinutuzumabu.

Modyfikacje dawki w przypadku leczenia skojarzonego

Modyfikacje dawki w przypadku stosowania z inhibitorami lub induktorami CYP3A przedstawiono w tabeli 2 (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2):

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych

CYP3A	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy	Zalecana dawka
Inhibicja	Silny inhibitor CYP3A (np. pozakonazol, worykonazol, ketokanazol, itrakonazol, klarytromycyna, indynawir, lopinawir, rytonawir, telaprewir)	80 mg raz na dobę
	Umiarkowany inhibitor CYP3A (np. erytromycyna, cyprofloksacyna, diltiazem, dronedaron, flukonazol, werapamil, aprepitant, imatynib, sok grejpfrutowy, gorzkie pomarańcze)	160 mg raz na dobę lub 80 mg dwa razy na dobę
Indukcja	Silny induktor CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) Umiarkowany induktor CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina)	Unikać jednoczesnego stosowania; rozważyć alternatywne leki o słabszym działaniu indukującym CYP3A

Pominięcie przyjęcia dawki:

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki w zaplanowanym terminie. następną dawkę należy przyjąć zgodnie z normalnym schematem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 15 ml/min., oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta). Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek (n = 12). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min.) albo dializowanych należy monitorować, czy nie występują u nich działania niepożądane (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu od łagodnego (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) do umiarkowanego (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie ma konieczności modyfikacji dawki. Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby byli leczeni w ramach badań klinicznych produktu leczniczego BRUKINSA. Zalecana dawka produktu leczniczego BRUKINSA dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) wynosi 80 mg dwa razy na dobę, doustnie. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego BRUKINSA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentów tych należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BRUKINSA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy BRUKINSA jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Pacjentów należy poinstruować, aby połykali tabletki, popijając wodą; nie należy rozgryzać ani kruszyć tabletek. Tabletkę można podzielić na pół w przypadku konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 4.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotok

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały ciężkie i prowadzące do zgonu zdarzenia krwotoczne. U pacjentów zgłaszano zdarzenia stopnia 3. albo wyższego związane z krwawieniem, w tym krwotok śródczaszkowy, krwotok z przewodu pokarmowego, krwiomocz i krwiak opłucnej (patrz punkt 4.8). U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi występowały związane z krwawieniem zdarzenia o różnym stopniu nasilenia, w tym plamica i wybroczyny. Mechanizm zdarzeń związanych z krwawieniem nie jest dobrze poznany (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy BRUKINSA może zwiększać ryzyko krwotoku u pacjentów stosujących leki przeciwpłytkowe lub przeciwzakrzepowe, dlatego pacjentów takich należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych krwawienia. Modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3 lub wyższego, zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2). Równocześnie z produktem leczniczym BRUKINSA nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia; należy również monitorować morfologię krwi. Należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym BRUKINSA.

Należy uwzględnić stosunek korzyści do ryzyka związany z przerwaniem podawania zanubrutynibu przez 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym w zależności od rodzaju zabiegu oraz ryzyka krwawienia.

Zakażenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały zakończone zgonem i niezakończone zgonem zakażenia (w tym zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub posocznica) oraz zakażenia oportunistyczne (np. zakażenia wirusem opryszczki, kryptokokami, Aspergillus i *Pneumocystis jiroveci*). U pacjentów wystąpiły zakażenia stopnia 3 albo wyższego (patrz punkt 4.8). Najczęstszym zakażeniem stopnia 3. albo wyższego było zapalenie płuc. Występowały również zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym BRUKINSA należy sprawdzić status zakażenia HBV u pacjenta. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność HBV lub dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się konsultację ze specjalistą chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów należy monitorować i leczyć zgodnie ze standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego zgodnie ze standardem postępowania. Pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć.

Cytopenia

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA zgłaszano cytopenie stopnia 3. albo 4., w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość na podstawie wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.8). Raz w miesiącu w trakcie leczenia należy monitorować morfologię krwi (patrz punkt 4.2).

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory inne niż nowotwory skóry. Najczęstszym drugim pierwotnym nowotworem złośliwym był rak skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry). Należy zalecić pacjentom stosowanie środków chroniących przed słońcem.

Migotanie i trzepotanie przedsionków

U pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA występowały migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem tętniczym, ostrymi zakażeniami oraz w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Należy zapewnić monitorowanie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wdrożyć stosowne leczenie (patrz punkt 5.1).

Zespół rozpadu guza nowotworowego

Zespół rozpadu guza nowotworowego zgłaszano niezbyt często podczas leczenia zanubrutynibem w monoterapii, w szczególności u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) (patrz punkt 4.8). Należy ocenić istotne zagrożenia (np. duża masa nowotworu lub stężenie kwasu moczowego we krwi) oraz zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy uważnie monitorować pacjentów i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Brukinsa (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zanubrutynib jest metabolizowany głównie przez enzym 3A cytochromu P450 (CYP3A).

Leki, które mogą zwiększać stężenia zanubrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego BRUKINSA i produktów leczniczych będących silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A może zwiększać ekspozycję na zanubrutynib.

Silne inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A) zdrowm ochotnikom powodowało 2,6-krotne zwiększenie stężenia C_{max} zanubrutynibu oraz 3,8-krotne zwiększenie AUC. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek worykonazolu i klarytromycyny (silnych inhibitorów cytochromu CYP3A) pacjentom z nowotworami złośliwymi z komórek B powodowało zwiększenie ekspozycji na zanubrutynib odpowiednio 3,30-krotne i 1,92-krotne w przypadku wartości AUC_{0-24h} znormalizowanej dla dawki oraz 3,29-krotne i 2,01-krotne w przypadku wartości C_{max} znormalizowanej dla dawki.

Jeżeli konieczne jest zastosowanie silnego inhibitora CYP3A (np. pozakonazolu, worykonazolu, ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, indynawiru, lopinawiru, rytonawiru, telaprewiru), dawkę produktu leczniczego BRUKINSA należy zmniejszyć do 80 mg (pół tabletki) przez cały czas stosowania tego inhibitora. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek flukonazolu i diltiazemu będących umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A pacjentom z nowotworami złośliwymi z komórek B powodowało zwiększenie ekspozycji na zanubrutynib odpowiednio 1,88-krotne i 1,62-krotne w przypadku wartości AUC_{0-24h} znormalizowanej dla dawki oraz 1,81-krotne i 1,62-krotne w przypadku wartości C_{max} znormalizowanej dla dawki.

Jeżeli konieczne jest zastosowanie umiarkowanego inhibitora CYP3A (np. erytromycyna, cyprofloksacyna, diltiazem, dronedaron, flukonazol, werapamil, aprepitant, imatynib, sok grejpfrutowy, pomarańcze sewilskie), dawkę produktu leczniczego BRUKINSA należy zmniejszyć do 160 mg (jedna tabletka) przez cały czas stosowania tego inhibitora. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Słabe inhibitory CYP3A

Symulacje prowadzone na czczo wskazują, że słabe inhibitory CYP3A (np. cyklosporyna, fluwoksamina i cymetydyna) mogą powodować mniej niż 1,5-krotne zwiększenie AUC zanubrutynibu. W przypadku podawania w skojarzeniu ze słabymi inhibitorami nie jest konieczna modyfikacja dawki. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem toksyczności i w razie potrzeby postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki.

Leki, które mogą zmniejszać stężenia zanubrutynibu w osoczu

Jednoczesne stosowanie zanubrutynibu i silnych albo umiarkowanych induktorów CYP3A może zmniejszać stężenia zanubrutynibu w osoczu.

Induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfampicyny (silnego induktora CYP3A) powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} zanubrutynibu o 92% i AUC o 93% u zdrowych uczestników. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek ryfabutyny (umiarkowanego induktora CYP3A) powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} zanubrutynibu o 48% i AUC o 44% u zdrowych uczestników. Należy unikać jednoczesnego stosowania zanubrutynibu i silnych induktorów CYP3A (np. karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, etrawiryna, modafinil, nafcylina) (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia produktem leczniczym BRUKINSA można stosować słabe induktory CYP3A (np. pioglitazon), zachowując ostrożność.

Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce zanubrutynibu w przypadku jednoczesnego stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H2).

Leki, na których stężenie w osoczu może wpływać zanubrutynib

Zanubrutynib jest słabym induktorem CYP3A i CYP2C19. Jednoczesne stosowanie zanubrutynibu może zmniejszać stężenie w osoczu tych produktów leczniczych, które są substratami.

Substraty CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} midazolamu (substratu CYP3A) o 30% i AUC o 47%. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez CYP3A (np. alfentanyl, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, fentanyl, pimozyd, chinidyna, syrolimus i takrolimus) należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zanubrutynib może zmniejszać ekspozycję na te produkty lecznicze w osoczu.

Substraty CYP2C19

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zmniejszenie stężenia C_{max} omeprazolu (substratu CYP2C19) o 20% i AUC o 36%. Produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane przez CYP2C19 (np. S-mefenytoina) należy stosować z zachowaniem ostrożności, ponieważ zanubrutynib może zmniejszać ekspozycję na te produkty lecznicze w osoczu.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek zanubrutynibu powodowało zwiększenie stężenia C_{max} digoksyny (substratu glikoproteiny P) o 34% i AUC o 11%. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce rozuwastatyny (substratu BCRP) podczas jednoczesnego stosowania zanubrutynibu.
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania doustnych substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyny), ponieważ zanubrutynib może powodować zwiększenie ich stężenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Metody antykoncepcji u kobiet

Na podstawie wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że produkt leczniczy BRUKINSA może powodować uszkodzenie płodu w przypadku podania go kobietom ciężarnym (patrz punkt 5.3). Kobiety powinny unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego BRUKINSA i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą więc stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego BRUKINSA i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. Obecnie nie wiadomo, czy zanubrutynib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych; w związku z tym kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny stosować dodatkowo metodę barierową. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie testu ciażowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Ciąża

Produktu leczniczego BRUKINSA nie stosować w okresie ciąży. Brak danych dotyczących stosowania zanubrutynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zanubrutynib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego i nie przeprowadzono badań nieklinicznych w tym zakresie. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem leczniczym BRUKINSA należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie zaobserwowano żadnego wpływu na płodność samców ani samic szczurów, ale zauważono nieprawidłowości morfologiczne w nasieniu i zwiększenie częstości utraty zarodka po zagnieżdżeniu w przypadku podawania dawki wynoszącej 300 mg/kg/dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy BRUKINSA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy BRUKINSA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię; należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjenta do prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Zanubrutynib w monoterapii

Najczęściej występującymi (≥ 20%) działaniami niepożądanymi zanubrutynibu stosowanego w monoterapii były: zakażenia górnych dróg oddechowych§ (36%), zasinienie§ (32%), krwotok/krwiak§ (30%), neutropenia§ (30%), bóle mięśniowo-szkieletowe§ (27%), wysypka§ (25%), zapalenie płuc§ (24%), biegunka (21%) i kaszel§ (21%) (tabela 3).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego (> 3%) zanubrutynibu stosowanego w monoterapii były: neutropenia§ (21%), zapalenie płuc§ (14%), nadciśnienie tętnicze§ (8%), małopłytkowość§ (6%), niedokrwistość (6%) i krwotok/krwiak§ (4%).

Spośród 1550 osób leczonych zanubrutynibem 4,8% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc§ (2,6%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 5,0% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki zanubrutynibu była neutropenia§ (0,9%), biegunka (0,7%) i zapalenie płuc§ (0,6%).

Zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem były: małopłytkowość§ (37%), neutropenia§ (31%) i zmęczenie§ (27%) (tabela 4).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego (>3%) zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem były: neutropenia§ (25%), małopłytkowość§ (16%), zapalenie płuc§ (15%) i niedokrwistość (5%).

Spośród 143 pacjentów leczonych zanubrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem 4,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zapalenie płuc§ (4,2%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u 7,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zmniejszenia dawki zanubrutynibu była małopłytkowość§ (4,9%) i neutropenia (1,4%).

Zmniejszenie liczby płytek krwi† (na podstawie wartości laboratoryjnych) zaobserwowano u 65% (wszystkie stopnie) i 12% (stopień 3. lub 4.) pacjentów otrzymujących zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem, w porównaniu do 43% (wszystkie stopnie) i 11% (stopień 3. lub 4.) pacjentów otrzymujących obinutuzumab. Zmniejszenie liczby płytek krwi we wszystkich stopniach oraz stopnia 3. lub 4. odnotowano u 39% i 7,8% pacjentów otrzymujących zanubrutynib w monoterapii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 1550 pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B, w tym pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (n = 938), makroglobulinemią Waldenströma (n = 249), chłoniakiem z komórek płaszcza (n = 140), chłoniakiem strefy brzeżnej (n = 93), chłoniakiem pęcherzykowym (n = 59) i innymi typami nowotworów złośliwych z limfocytów B (n = 71), stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w badaniach klinicznych z medianą czasu trwania ekspozycji wynoszącą 34,41 miesiąca.

Profil bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem opiera się na danych z badania ROSEWOOD z udziałem 143 pacjentów z FL, leczonych produktem BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 12,35 miesiąca.

Działania niepożądane u pacjentów stosujących produkt leczniczy BRUKINSA w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, w leczeniu nowotworów złośliwych z limfocytów B wymieniono odpowiednio w tabeli 3 i tabeli 4, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym stopniem ciężkości.

Tabela 3: Działania niepożądane zanubrutynibu stosowanego w monoterapii, zgłaszane u biorących udział w badaniach klinicznych pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B (n = 1550)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Terminologia MedDRA**	**Wszystkie stopnie* (%)**	**Stopień 3. lub wyższy (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych§	Bardzo często (36)	2
	Zapalenie płuc§#	Bardzo często (24)	14
	Zapalenie płuc	Bardzo często (15)	8
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często (5)	<1
	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często (14)	2
	Zapalenie oskrzeli	Często (4)	<1
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (<1)	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia§	Bardzo często (30)	21
	Gorączka neutropeniczna	Często (2)	2
	Małopłytkowość§	Bardzo często (18)	6
	Niedokrwistość§	Bardzo często (16)	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza nowotworowego§#	Niezbyt często (<1)	<1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3. lub wyższy (%)
Zaburzenie układu nerwowego	Zawroty głowy§	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia serca	Migotanie i trzepotanie przedsionków	Często (5)	2
Zaburzenia naczyniowe	Zasinienie§	Bardzo często (32)	<1
	Stłuczenie	Bardzo często (20)	0
	Wybroczyny	Często (7)	<1
	Plamica	Często (5)	<1
	Krwawy wylew podskórny	Często (3)	<1
	Krwotok/krwiak§ #	Bardzo często (30)	3
	Krwiomocz	Bardzo często (11)	<1
	Krwawienie z nosa	Często (8)	<1
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Niezbyt często (<1)	<1
	Nadciśnienie tętnicze§	Bardzo czesto (17)	8
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel§	Bardzo często (21)	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (21)	2
	Zaparcie	Bardzo często (14)	<1
	Nudności	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka§	Bardzo często (25)	<1
	Świąd	Czesto (8)	<1
	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana	Czestość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe§	Bardzo często (27)	2
	Ból stawów	Bardzo często (15)	<1
	Ból pleców	Bardzo często (12)	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie§	Bardzo często (18)	1
	Zmęczenie	Bardzo często (14)	1
	Astenia	Często (4)	<1
	Obrzęk obwodowy	Często (9)	<1
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby neutrofili†±	Bardzo często (52)	22
	Zmniejszenie liczby płytek krwi†±	Bardzo często (39)	8
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny†±	Bardzo często (26)	4

***** Stopnie zostały określone według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), wersja 4.03.

† Na podstawie wyników badań laboratoryjnych

± Wartości procentowe opierają się na liczbie pacjentów, dla których dostępna jest ocena w punkcie początkowym i co najmniej jedna ocena po punkcie początkowym.

§ Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych

Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.

Tabela 4: Działania niepożądane zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem, zgłaszane w badaniu klinicznym BGB-3111-212 u pacjentów z chłoniakiem grudkowym (n = 143)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA		
		Wszystkie stopnie* (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych[§]	Bardzo często (14)	< 1
	Zapalenie płuc[§#]	Bardzo często (20)	15
	Zapalenie płuc	Bardzo często (13)	11
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często (4)	< 1
	Zakażenie dróg moczowych[§]	Często (10)	2
	Zapalenie oskrzeli	Często (2)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość[§]	Bardzo często (37)	16
	Neutropenia[§]	Bardzo często (31)	25
	Niedokrwistość[§]	Bardzo często (12)	5
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy[§]	Często (4)	0
Zaburzenia serca	Migotanie i trzepotanie przedsionków[§]	Często (3)	1
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok/krwiak[§]	Bardzo często (16)	< 1
	Krwawienie z nosa	Często (5)	0
	Krwiomocz	Często (<1)	0
	Zasinienie[§]	Bardzo często (15)	0
	Stłuczenie	Bardzo często (8)	0
	Wybroczyny	Często (6)	0
	Plamica	Często (2)	0
	Krwawy wylew podskórny	Często (1)	0
	Nadciśnienie tętnicze[§]	Często (4)	< 1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel[§]	Bardzo często (13)	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (19)	3
	Zaparcie	Bardzo często (13)	0
	Nudności	Często (9)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[§]	Bardzo często (10)	0
	Świąd	Często (7)	0
	Uogólnione złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminologia MedDRA		
		Wszystkie stopnie* (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe§	Bardzo często (18)	2
	Ból pleców	Bardzo często (11)	< 1
	Ból stawów	Często (4)	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie§	Bardzo często (27)	1
	Zmęczenie	Bardzo często (15)	0
	Astenia	Często (12)	< 1
	Obrzęk obwodowy	Często (2)	0
Badania diagnostyczne†±	Zmniejszenie liczby płytek krwi†±	Bardzo często (65)	12
	Zmniejszenie liczby neutrofili†±	Bardzo często (48)	18
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny†±	Bardzo często (31)	< 1

* Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych zostały określone według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE), wersja 5.0.
† Na podstawie wyników badań laboratoryjnych.
§ Obejmuje wiele nazw działań niepożądanych.
# Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.
± Wartości procentowe opierają się na liczbie pacjentów, dla których dostępna jest ocena w punkcie początkowym i co najmniej jedna ocena po punkcie początkowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Z 1550 pacjentów przyjmujących produkt leczniczy BRUKINSA stosowany w monoterapii 61,3% było w wieku 65 lat lub starszych. Działania niepożądane stopnia 3. albo wyższego występowały nieznacznie częściej u pacjentów w podeszłym wieku leczonych zanubrutynibem (69,6% pacjentów w wieku ≥65 lat w porównaniu z 62,7% pacjentów w wieku <65 lat). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w wieku ≥ 65 lat i młodszymi.

Spośród 143 pacjentów leczonych produktem BRUKINSA w skojarzeniu z obinutuzumabem 42,0% było w wieku 65 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego była nieznacznie większa wśród pacjentów w podeszłym wieku leczonych zanubrutynibem w skojarzeniu z obinutuzumabem (70,0% pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu z 62,7% pacjentów w wieku < 65 lat). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum na produkt leczniczy BRUKINSA. Pacjentów, którzy przedawkują lek, należy uważnie monitorować i zapewnić im odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Burtona, kod ATC: L01EL03.

Mechanizm działania

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK. BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenowego limfocytów B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokinowego. W limfocytach B sygnał BTK wywołuje aktywację szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji limfocytów B.

Działanie farmakodynamiczne

Zajęcie BTK w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej i próbkach biopsyjnych węzłów chłonnych

Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej utrzymywała się na poziomie 100% przez 24 godziny u pacjentów z nowotworami z limfocytów B przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 320 mg. Mediana zajęcia BTK w stanie stacjonarnym w węzłach chłonnych wynosiła od 94% do 100% przy zalecanej dawce.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologę serca

Stosowanie zalecanych dawek (320 mg raz na dobę lub 160 mg dwa razy na dobę) nie wpłynęło w klinicznie istotny sposób na odstęp QTc. Pojedyncza dawka stanowiąca 1,5-krotność maksymalnej zalecanej dawki (480 mg) zanubrutynibu nie spowodowała wydłużenia odstępu QT w klinicznie istotnym stopniu (tj. ≥ 10 ms).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z makroglobulinemią Waldenströma (MW)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego BRUKINSA w makroglobulinemii Waldenströma u pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami BTK oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu porównującym zanubrutynib z ibrutynibem (badanie ASPEN, BGB-3111-302). Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne byli pacjentami w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem klinicznym i potwierdzonym rozpoznaniem histologicznym nawracającej/opornej na leczenie makroglobulinemii Waldenströma albo wcześniej nieleczonymi z powodu niekwalifikowania się do standardowych schematów chemioimmunoterapii w opinii lekarza prowadzącego. Pacjenci musieli spełnić co najmniej jedno kryterium kwalifikacyjne do leczenia zgodnie z kryteriami określonymi przez panel ekspertów podczas siódmych Międzynarodowych Warsztatów dotyczących Makroglobulinemii Waldenströma (ang. International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM) i musiała występować u nich choroba mierzalna definiowana jako stężenie IgM w surowicy >0,5 g/dl. Pacjentów z mutacją MYD88 ($MYD88^{MUT}$) przydzielono do kohorty 1 (N = 201) i zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę (Grupa A) albo 420 mg ibrutynibu raz na

dobę (Grupa B) do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Uczestników, u których w ramach sekwencjonowania genów stwierdzono MYD88 typu dzikiego ($MYD88^{WT}$; szacunkowo u około 10% włączonych uczestników), włączono do kohorty 2 (N = 28) i przyjmowali oni 160 mg zanubrutynibu dwa razy na dobę w trzeciej grupie badania bez randomizacji (Grupa C).

W kohorcie 1 ($MYD88^{MUT}$), mediana wieku wynosiła 70 lat (zakres od 38 do 90 lat), przy czym 71% i 60% pacjentów leczonych odpowiednio ibrutynibem i zanubrutynibem było w wieku >65 lat. 33% pacjentów w grupie przyjmującej zanubrutynib oraz 22% pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib było w wieku >75 lat, 67% stanowili mężczyźni, a 91% osoby rasy kaukaskiej. W momencie włączania do badania u 44% pacjentów w grupie przyjmującej ibrutynib i u 46% pacjentów w grupie przyjmującej zanubrutynib występowało wysokie ryzyko zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. International Prognostic Scoring System, IPSS). U 164 pacjentów występowała nawrotowa albo oporna na leczenie postać choroby; mediana liczby stosowanych wcześniej metod leczenia wynosiła 1 (zakres od 1 do 8).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR) albo bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (ang. independent review committee, IRC), z uwzględnieniem kryteriów odpowiedzi zaktualizowanych podczas szóstych IWWM. Drugorzędowe punkty końcowe w kohorcie 1 obejmują odsetek odpowiedzi znacznej (ang. major response rate, MRR), czas trwania odpowiedzi, odsetek CR albo VGPR w ocenie badacza oraz czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS).

Badanie nadrzędności pierwszorzędowego punktu końcowego VGPR lub CR wymagało przeprowadzenia testów na zbiorze do analizy obejmującym pacjentów z nawrotem choroby/opornych na leczenie przed przeprowadzeniem testów w grupie do analizy ITT. Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 19,4 miesiąca. Spośród pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby / opornych na leczenie, odpowiednio 19,8% i 28,9% osiągnęło VGPR lub CR w grupie otrzymującej ibrutynib i w grupie przyjmującej zanubrutynib. W zbiorze do analizy obejmującym pacjentów z nawrotem choroby / opornych na leczenie nie uzyskano istotności statystycznej (2-stronna wartość p = 0,1160). W tabeli 5 podsumowano odpowiedzi zgodnie z oceną niezależnej komisji weryfikacyjnej IRC dla zbioru do analizy obejmującego pacjentów z nawrotem choroby / opornych na leczenie i zbioru do analizy ITT. W przypadku zanubrutynibu obserwowano odpowiedzi na zanubrutynib w poszczególnych podgrupach,w tym u pacjentów $MYD88^{WT}$ (kohorta 2), u których uzyskano VGPR lub CR na poziomie 26,9% oraz MRR na poziomie 50%.

Tabela 5: Analiza główna odpowiedzi choroby przeprowadzona przez niezależną komisję weryfikacyjną (badanie ASPEN)

	Pacjenci z nawrotem choroby / oporni na leczenie		**ITT**	
Kategoria odpowiedzi	**ibrutynib N = 81**	**zanubrutynib N = 83**	**ibrutynib N = 99**	**zanubrutynib N = 102**
Mediana czasu obserwacji, w miesiącach (przedział)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Odsetek VGPR albo CR, n (%)	**16 (19,8)**	**24 (28,9)**	19 (19,2)	29 (28,4)
95% CI [a]	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Różnica ryzyka (%) [b]	10,7		10,2	
Przedział ufności 95% [a]	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
Wartość p [c]	**0,1160**			

Kategoria odpowiedzi	Pacjenci z nawrotem choroby / oporni na leczenie		ITT	
	ibrutynib N = 81	**zanubrutynib N = 83**	**ibrutynib N = 99**	**zanubrutynib N = 102**
Odsetek odpowiedzi znacznej (odpowiedź częściowa albo lepsza), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI [a]	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Różnica ryzyka (%) [b]	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Czas trwania odpowiedzi znacznej				
Odsetek bez zdarzeń, % (95% CI)[d] po 18 miesiącach	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Wartości procentowe na podstawie N.

[a] Dwustronny, 95% przedział ufności Cloppera-Pearsona.

[b] Ogólna różnica ryzyka obliczona na podstawie metody Mantela-Haenszela z 95% przedziałem ufności, z zastosowaniem przybliżenia standardowego i błędu standardowego Sato, ze stratyfikacją według czynników stratyfikacji przy użyciu IRT (kategorie stratyfikacji CXCR4 WT i UNK łącznie) i grup wiekowych (≤65 lat i >65 lat). Grupa przyjmująca ibrutynib jest grupą kontrolną.

[c] Na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według czynników stratyfikacji przy użyciu IRT (kategorie stratyfikacji CXCR4 WT i UNK łącznie) i grup wiekowych (≤65 lat i >65 lat).

[d] Odsetki bez zdarzeń są szacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera przy 95% CI przy zastosowaniu wzoru Greenwooda.

Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wynosił odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415).

Pacjenci z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL)

Skuteczność zanubrutynibu oceniano w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu fazy II prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 68 pacjentów z MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię opartą na przeciwciele anty-CD20 (badanie MAGNOLIA, BGB-3111-214). U 26 (38,2%) pacjentów występował pozawęzłowy MZL, u 26 (38,2%) pacjentów – węzłowy MZL, u 12 (17,6%) pacjentów – śledzionowy MZL, a u 4 (6%) pacjentów – podtyp nieznany. Zanubrutynib był stosowany doustnie w dawce 160 mg dwa razy na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku pacjentów wynosiła 70 lat (zakres: od 37 do 95), a 53% pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana czasu od początkowego rozpoznania wynosiła 61,5 miesiąca (zakres: od 2,0 do 353,6). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: od 1 do 6), przy czym 27,9% pacjentów otrzymało 3 lub więcej linii leczenia ogólnoustrojowego; 98,5% (n = 67) pacjentów otrzymywało wcześniej chemioterapię opartą na rytuksymabie, a 85,3% (n = 58) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie lekami alkilującymi; 5,9% pacjentów (n = 4) otrzymało wcześniej przeszczep komórek macierzystych. U sześćdziesięciu trzech (92,6%) pacjentów, początkowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1. U dwudziestu dwóch (32,4%) pacjentów w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu występowała choroba oporna na leczenie. Odpowiedź guza oceniano według klasyfikacji Lugano 2014, a pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był ogólny wskaźnik odpowiedzi oceniany przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC) (tabela 6).

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z MZL na podstawie oceny dokonanej przez niezależną komisję weryfikacyjną (badanie MAGNOLIA)

	Badanie BGB-3111-214 (N = 66)[a]
ORR (95% CI)	68% (55,6;79,1)
CR	26%

	Badanie BGB-3111-214 (N = 66)[a]
PR	42%
Mediana DoR w miesiącach (95% CI)	NE (25,0, NE)
Wskaźnik braku zdarzeń DoR[b] w miesiącu 24., % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Mediana okresu obserwacji kontrolnej w miesiącach (min., maks.)	28,04 (1,64, 32,89)

[a] Dwóch pacjentów w badaniu BGB-3111-214 nie kwalifikowało się do oceny skuteczności w związku z centralnym potwierdzeniem transformacji MZL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.
[b] Wskaźniki braku zdarzeń oszacowano metodą Kaplana-Meiera z 95% CI oszacowanym za pomocą wzoru Greenwooda.
ORR: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*), CR: odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR: odpowiedź częściowa (ang. *partial response*), DoR: czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), CI: przedział ufności (ang. *confidence interval*), NE: nieoznaczalny (ang. *not estimable*)

W badaniu BGB-3111-214 mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 2,79 miesiąca (zakres: od 1,7 do 11,1 miesiąca). Po medianie okresu obserwacji kontrolnej wynoszącej 28,04 miesiąca (zakres: 1,64 do 32,89 miesiąca), mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) oceniana przez IRC nie została osiągnięta (95% CI wynosił 25,0 miesięcy do NE), a łącznie oszacowano, że u 72,9% (95% CI od 54,4 do 84,9) badanych zdarzenia nie wystąpiły po 24 miesiącach od początkowej odpowiedzi.

Ogólne wskaźniki odpowiedzi były podobne dla trzech różnych podtypów MZL (pozawęzłowego, węzłowego i śledzionowego).

Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)

Skuteczność produktu leczniczego BRUKINSA u pacjentów z CLL oceniano w dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych.

Badanie SEQUOIA (BGB-3111-304): Międzynarodowe, randomizowane badanie fazy 3, prowadzone metodą otwartej próby, dotyczące zanubrutynibu w porównaniu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR) u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL.

Badanie SEQUOIA (BGB-3111-304) to wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 3, prowadzone metodą otwartej próby z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem u 479 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL bez delecji 17p (del(17p)) (grupa A i B; kohorta 1). Grupa C (kohorta 2) to wieloośrodkowe, jednoramienne badanie dotyczące stosowania zanubrutynibu w monoterapii u 110 pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL z del(17p) potwierdzoną na podstawie oceny centralnej.

Do obu kohort włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz pacjentów w wieku od 18 do 65 lat, którzy nie kwalifikowali się do chemioimmunoterapii z zastosowaniem fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu (FCR).

Charakterystyka demograficzna i początkowa była ogólnie zrównoważona pomiędzy grupą A (zanubrutynib) a grupą B (BR) kohorty 1. W obu grupach mediana wieku wynosiła 70,0 lat, z nieco większym odsetkiem pacjentów w wieku ≥ 75 lat (26,1%) w grupie A, w porównaniu z grupą B (22,3%), i nieco mniejszym odsetkiem pacjentów w wieku 65-75 lat (55,2%) w grupie A, w porównaniu z grupą B (58,4%). W kohorcie 1, u 92,7% pacjentów (93,7% w grupie A i 91,6% w grupie B) początkowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 lub 1. W kohorcie 2 (grupa C otrzymująca zanubrutynib) u 87,3% pacjentów początkowy stan sprawności wynosił 0 lub 1.

Charakterystyka demograficzna i początkowa były również ogólnie podobne pomiędzy grupą A (zanubrutynib) w kohorcie 1 a grupą C (zanubrutynib) w kohorcie 2.

W kohorcie 1 randomizacja była stratyfikowana według wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), stadium wg klasyfikacji Bineta (C w porównaniu do A lub B), statusu mutacyjnego rejonu zmiennego ciężkiego

łańcucha immunoglobulin (IGHV) (zmutowany lub niezmutowany) oraz regionu geograficznego (Ameryka Północna lub Europa, lub Azja i Pacyfik). Łącznie 479 pacjentów poddano randomizacji [zbiór do analizy zgodnie z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat,* ITT)], 241 do grupy otrzymującej zanubrutynib w monoterapii ciągłej i 238 do 6 cykli terapii bendamustyną i rytuksymabem (BR).

W kohorcie 1, pacjentom w grupie A otrzymującej zanubrutynib podawano dawkę 160 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W grupie B pacjenci otrzymywali bendamustynę w dawce 90 mg/m^2 pc./dobę w pierwszych 2 dniach każdego cyklu przez 6 cykli oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 pc. w cyklu 1 oraz w dawce 500 mg/m^2 pc. w cyklach od 2. do 6. Każdy cykl leczenia trwał około 28 dni. W kohorcie 2 (grupa C) pacjenci otrzymywali zanubrutynib w dawce 160 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Dla kohorty 1 pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival,* PFS), oceniany przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną (IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ogólny wskaźnik odpowiedzi na podstawie oceny komisji IRC.

W kohorcie 1 mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej dla PFS wynosiła 25,0 miesięcy (zakres: 0,0 do 41,4). Wskaźnik PFS po 24 miesiącach wynosił 85,5% (95% CI: 80,1; 89,6) dla zanubrutynibu i 69,5% (95% CI: 62,4; 75,5) dla BR. W kohorcie 2 mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej dla PFS wynosiła 27,9 miesięcy (zakres: 1,0 do 38,8), a wskaźnik PFS po 24 miesiącach 88,9% (95% CI: 81,3; 93,6). ORR na podstawie oceny komisji IRC w kohorcie 2 wynosił 90,0% (95% CI: 82,8; 94,9). Mediana czasu do odpowiedzi częściowej lub większej na podstawie oceny komisji IRC wyniosła 2,89 miesiąca (zakres: 1,8; 14,2) i 2,86 miesiąca (zakres: 1,9; 13,9), odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib w kohorcie 1 i w kohorcie 2.

Wyniki dotyczące skuteczności dla kohorty 1 przedstawiono w tabeli 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla obu grup w kohorcie 1 przedstawiono na rycinie 1.

Tabela 7: **Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu SEQUOIA**

	Kohorta 1* Pacjenci bez del(17p)	
Punkt końcowy	**Zanubrutynib (n = 241)**	**Bendamustyna + rytuksymab (n = 238)**
Czas przeżycia bez progresji choroby†		
Liczba zdarzeń, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresja choroby, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Zgon, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (95% CI), miesiące [a]	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Współczynnik ryzyka (95% CI)[b]	0,42 (0,28; 0,63)	
Wartość P [c]	<0,0001	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi† % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: odpowiedź całkowita, CRi: odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego, nPR: odpowiedź częściowa węzłów chłonnych, PR: odpowiedź częściowa, PR-L: częściowa odpowiedź z limfocytomą, CI: przedział ufności, NE: niemożliwe do oszacowania, mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 25,0 miesięcy (95% CI: 24,6; 25,2).

***** Zbiór do analizy ITT

† Ocena dokonana przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną.

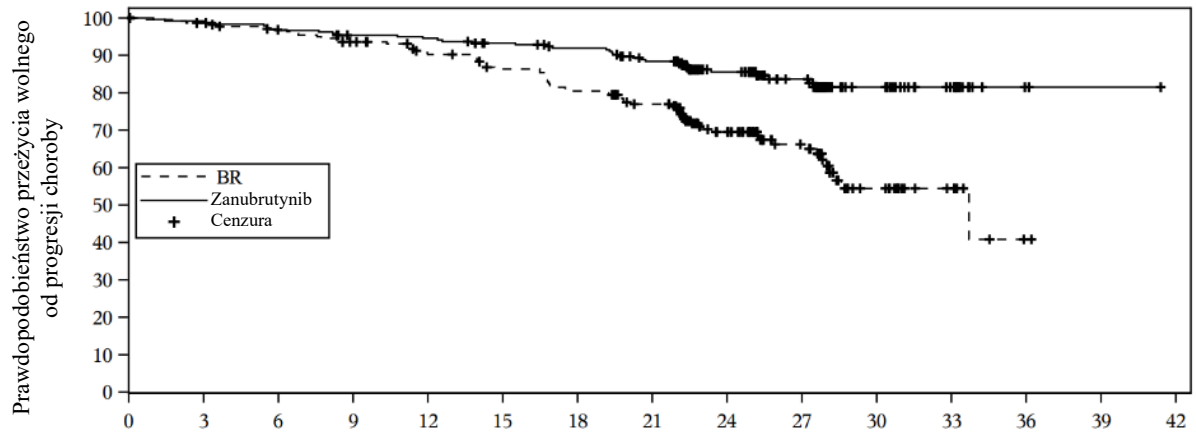
a Na podstawie oszacowania Kaplana-Meiera.

b Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z grupą otrzymującą bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem, jako grupą referencyjną.

c Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

W zaktualizowanej analizie *ad hoc* z medianą obserwacji kontrolnej wynoszącą 33,5 miesiąca dla PFS, PFS pozostał zgodny z wynikami analizy głównej z HR na poziomie 0,33 (95% przedział ufności: 0,22 do 0,48; opisowa wartość P<0,0001) w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaiu do grupy otrzymującej BR. W grupie otrzymującej zanubrutynib nie osiągnięto mediany PFS, a wartość ta dla grupy otrzymującej BR wynosiła 39,2 miesiąca. Po 36 miesiącach od randomizacji oszacowano, że u 83,6% pacjentów leczonych zanubrutynibem i 55,1% pacjentów leczonych BR nie wystąpiła progresja i pozostawali oni przy życiu. Przy medianie obserwacji kontrolnej wynoszącej 35,8 miesiąca w żadnej z grup nie osiągnięto mediany czasu przeżycia; szacunkowa wartość wskaźnika czasu przeżycia po 36 miesiącach wynosiła 90,9% (95% przedział ufności: 86,3 do 94,0) w grupie otrzymującej zanubrutynib i odpowiednio 89,5% (95% przedział ufności: 84,2 do 93,1) w grupie otrzymujące BR.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera PFS w kohorcie 1 na podstawie oceny komisji IRC w ramach badania SEQUOIA (populacja ITT)



Liczba zagrożonych uczestników

BR	238	218	210	200	187	176	164	150	89	54	20	8	1	0
Zanubrutynib	241	237	230	224	222	214	208	195	123	79	31	17	2	1	0

Badanie ALPINE (BGB-3111-305): Randomizowane badanie fazy 3, dotyczące zanubrutynibu w porównaniu z ibrutynibem, u pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie (ang. relapsed/refractory, R/R) CLL

Badanie ALPINE (BGB-3111-305) to randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek. Do tego badania włączono 652 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię ogólnoustrojową. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej zanubrutynib w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę lub ibrutynib w dawce 420 mg doustnie raz na dobę. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Randomizacja była stratyfikowana według wieku (< 65 lat lub ≥ 65 lat), regionu geograficznego (Chiny lub pozostałe kraje), statusu oporności na leczenie (tak lub nie) oraz statusu mutacji del(17p)/*TP53* (obecna lub nieobecna).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były ogólnie zrównoważone między grupami leczenia w zbiorze do analizy ITT i u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów.

W zbiorze do analizy ITT mediana wieku wynosiła 67,0 lat w grupie otrzymującej zanubrutynib i 68,0 lat w grupie otrzymującej ibrutynib. U większość pacjentów w obu grupach (97,9% w grupie otrzymującej zanubrutynib; 96,0% w grupie otrzymującej ibrutynib) PS wg ECOG wynosił 0 lub 1. Podobne dane demograficzne i charakterystykę początkową zaobserwowano u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych linii terapii ogólnoustrojowej wynosi

1,0 w grupie otrzymującej zanubrutynib (zakres od 1 do 6) i 1,0 w grupie otrzymującej ibrutynib (zakres od 1 do 8), zarówno w zbiorze do analizy ITT, jak i w grupie pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów.

Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorem BTK zostali wykluczeni z badania 305 i dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania zanubrutynibu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BCL 2.

Spośród 652 pacjentów ogółem, 327 pacjentów zostało przydzielonych do monoterapii zanubrutynibem, a 325 pacjentów – do monoterapii ibrutynibem. Ocena skuteczności oparta jest na wstępnie określonej analizie okresowej pierwszych 415 randomizowanych pacjentów z populacji ITT. Spośród tych pacjentów, 207 pacjentów zostało przydzielonych do monoterapii zanubrutynibem, a 208 – do monoterapii ibrutynibem. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 8.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, zdefiniowany jako odpowiedź częściowa lub lepsza).

We wstępnie określonej analizie okresowej ORR u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów zanubrutynib wykazał się nie mniejszą (1-stronne p <0,0001) i większą (2-stronne p = 0,0006) skutecznością w porównaniu do ibrutynibu, w określonym w protokole głównym punkcie końcowym ORR na podstawie oceny badacza. Odpowiedź określona przez komisję IRC również wykazała nie mniejszą skuteczność zanubrutynibu w porównaniu do ibrutynibu (1-stronne p <0,0001). W końcowej analizie ORR na podstawie oceny badacza jest on nadal wyższy (79,5% w porównaniu z 71,1%) w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaniu z grupą otrzymującą ibrutynib (opisowo p = 0,0133); ORR określony przez komisję IRC był również znacząco wyższy w grupie otrzymującej zanubrutynib, w porównaniu z grupą otrzymującą ibrutynib, wykazując większą skuteczność (odpowiednio 80,4% w porównaniu z 72,9%; 2-stronny współczynnik p = 0,0264).

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALPINE (wstępnie określona analiza okresowa pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów) na podstawie oceny badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy, określony w protokole) oraz oceny komisji IRC

	Ocena badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy, określony w protokole)		**Ocena komisji IRC**	
Punkt końcowy	**Zanubrutynib (n = 207)**	**Ibrutynib (n = 208)**	**Zanubrutynib (n = 207)**	**Ibrutynib (n = 208)**
Ogólny wskaźnik odpowiedzi[§] n (%) (95% CI)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)	158 (76,3) (69,9; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Współczynnik odpowiedzi [a] (95% CI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Nie mniejsza skuteczność [b]	1-stronna wartość p <0,0001		1-stronna wartość p <0,0001	
Większa skuteczność [c]	2-stronna wartość p 0,0006		2-stronna wartość p 0,0121	
Czas trwania odpowiedzi [d]: współczynnik czasu wolnego od zdarzeń w ciągu 12 miesięcy % (95% CI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR+CRi+nPR+PR, CR: odpowiedź całkowita, CRi: odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją układu krwiotwórczego, nPR: odpowiedź częściowa węzłów chłonnych, PR: odpowiedź częściowa, CI: przedział ufności

Mediana czasu trwania odpowiedzi na podstawie oceny badacza nie została osiągnięta w grupie otrzymującej zanubrutynib w analizie okresowej; mediana czasu obserwacji kontrolnej w ramach badania wyniosła 15,31 miesiąca (zakres: 0,1; 23,1) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 15,43 miesiąca (zakres: 0,1; 26,0) w grupie otrzymującej ibrutynib.

[§] Testowanie hipotezy pod kątem nie mniejszej skuteczności w odniesieniu do ORR w analizie okresowej opiera się na pierwszych 415 pacjentach tylko przy 1-stronnym poziomie istotności wynoszącym 0,005.
[a] Współczynnik odpowiedzi: szacunkowy ogólny wskaźnik odpowiedzi w grupie otrzymującej zanubrutynib podzielony przez ogólny wskaźnik odpowiedzi w grupie otrzymującej ibrutynib.
[b] Stratyfikowany test w porównaniu do współczynnika odpowiedzi zerowej na poziomie 0,8558.
[c] Stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela.
[d] Szacunkowa ocena Kaplana-Meiera.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie oceny badacza w analizie okresowej ORR u pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów wyniosła 5,59 miesiąca (zakres: 2,7; 14,1) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 5,65 miesiąca (zakres: 2,8; 16,7) w grupie otrzymującej ibrutynib. Wyniki oceniane przez komisję IRC były zgodne (5,55 miesiąca w porównaniu do 5,63 miesiąca, odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib i ibrutynib). W końcowej analizie ORR u wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów mediana czasu do uzyskania odpowiedzi nie uległa zmianie (5,59 miesiąca w porównaniu do 5,65 miesiąca na podstawie oceny badacza i 5,52 miesiąca w porównaniu do 5,62 miesiąca na podstawie oceny komisji IRC, odpowiednio w grupie otrzymującej zanubrutynib i ibrutynib).

U pacjentów z mutacją del(17p) wśród pierwszych 415 zrandomizowanych pacjentów ORR na podstawie oceny badacza wynosił 83,3% (95% CI 62,5; 95,3; 20 z 24 pacjentów) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 53,8% (95% CI 33,4; 73,4; 14 z 26 pacjentów) w grupie otrzymującej ibrutynib. ORR na podstawie oceny komisji IRC wynosił 79,2% (95% CI 57,8; 92,9; 19 z 24 pacjentów) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 61,5% (95% CI 40,6; 79,8; 16 z 26 pacjentów) w grupie otrzymującej ibrutynib. W końcowej analizie ORR u wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów ORR na podstawie oceny wynosił 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 39 z 45 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 56,0% (95% CI 41,3; 70,0; 28 z 50 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej ibrutynib. ORR na podstawie oceny komisji IRC wynosił 86,7% (95% CI 73,2; 94,9; 39 z 45 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej zanubrutynib i 64,0% (95% CI 49,2; 77,1; 32 z 50 pacjentów z mutacją del(17p)) w grupie otrzymującej ibrutynib.

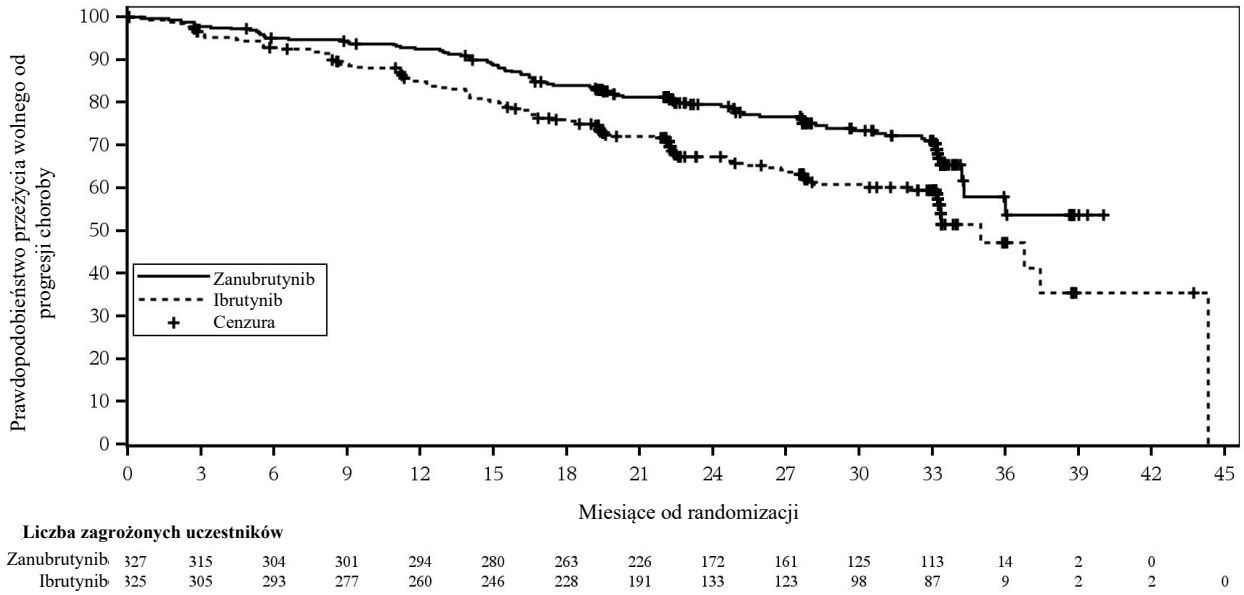
We wstępnie określonym terminie ostatecznej analizy PFS (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.) do badania było włączonych łącznie 652 pacjentów. Mediana czasu obserwacji pod kątem PFS wyniosła 28,1 miesiąca na podstawie oceny badacza i 30,7 miesiąca na podstawie oceny komisji IRC. Wykazano nadrzędność zanubrutynibu wobec ibrutynibu w zakresie PFS na podstawie oceny badacza i komisji IRC. Wyniki dotyczące skuteczności dla PFS przedstawiono w tabeli 9, a krzywa Kaplana-Meiera dla PFS na podstawie oceny komisji IRC znajduje się na rycinie 2.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALPINE (wstępnie określona analiza końcowa PFS wszystkich 652 zrandomizowanych pacjentów) na podstawie oceny badacza i komisji IRC (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)

Punkt końcowy	**Ocena badacza**		**Niezależna ocena***	
	Zanubrutynib (N = 327)	**Ibrutynib (N = 325)**	**Zanubrutynib (N = 327)**	**Ibrutynib (N = 325)**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby				
n zdarzeń (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Współczynnik ryzyka[a] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-stronna wartość p[b]	0,0024		0,0024	

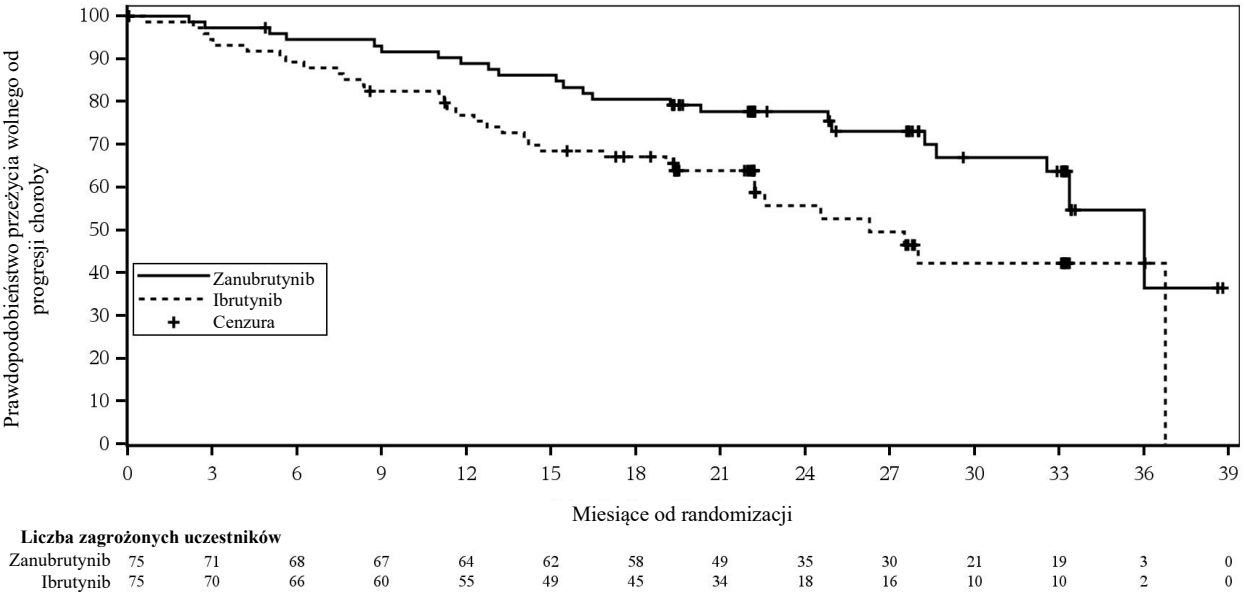
[*] Dokonana przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną.
[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa z ibrutynibem jako grupą referencyjną.
[b] Na podstawie stratyfikowanego testu log-rank.

Rycina 2: Krzywa progresji Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od progresji na podstawie oceny niezależnej komisji centralnej (ITT) (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)



U pacjentów z mutacją del(17p)/TP53 współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby według oceny badacza wynosił 0,53 (95% CI 0,31, 0,88). Na podstawie niezależnej oceny współczynnik ryzyka wynosił 0,52 (95% CI 0,30; 0,88) (rycina 3).

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie oceny niezależnej komisji centralnej dla pacjentów z del 17p lub TP53 (ITT) (data odcięcia danych 8 sierpnia 2022 r.)



Z szacunkową medianą okresu obserwacji kontrolnej wynoszącą 32,8 miesiąca, mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta w żadnej grupie, a u 17% pacjentów wystąpiło zdarzenie.

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym (FL)

Skuteczność zanubrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu z obinutuzumabem oceniano w badaniu ROSEWOOD (BGB-3111-212), randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 prowadzonym metodą otwartej próby. Ogółem do badania włączono 217 pacjentów z nawrotowym (zdefiniowanym jako progresja choroby po zakończeniu ostatniej terapii) lub opornym na leczenie (zdefiniowanym jako nieosiągnięcie CR lub PR po ostatniej terapii) chłoniakiem grudkowym (FL) stopnia 1–3a, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe, w tym przeciwciało anty-CD20 i odpowiednią terapię skojarzoną opartą na środku alkilizującym. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej zanubrutynib w dawce 160 mg doustnie dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, w skojarzeniu z obinutuzumabem w dawce 1 000 mg dożylnie (grupa A) lub do grupy otrzymującej obinutuzumab w monoterapii (grupa B). Obinutuzumab podawano w 1., 8. i 15. dniu pierwszego cyklu, a następnie w 1. dniu cykli 2–6. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci otrzymywali opcjonalne leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, jedną infuzję co drugi cykl, obejmujące maksymalnie 20 dawek.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej obinutuzumab mogli przejść do grupy przyjmującej zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem w przypadku wystąpienia progresji choroby lub braku odpowiedzi (zdefiniowanej jako najlepsza odpowiedź w postaci stabilizacji choroby) po 12 cyklach.

Randomizacja była stratyfikowana według liczby wcześniejszych linii leczenia (2 do 3 lub > 3), statusu oporności na rytuksymab (tak lub nie) i regionu geograficznego (Chiny lub inne kraje).

Podstawowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były ogólnie zrównoważone między grupą otrzymującą leczenie skojarzone z zanubrutynibem a grupą otrzymującą obinutuzumab w monoterapii u 217 zrandomizowanych pacjentów. Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 31 do 88 lat), 49,8% stanowili mężczyźni, a 64,1% osoby rasy białej. U większości (97,2%) pacjentów wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 lub 1.

Podczas badań przesiewowych u większości pacjentów występowała choroba w stadium zaawansowania III lub IV według klasyfikacji z Ann Arbor (179 pacjentów [82,5%]). U 88 pacjentów (40,6%) występowała choroba o dużej masie guza (zdefiniowana jako ≥ 1wyjściowa zmiana docelowa o średnicy ≥ 5 cm). Stu dwudziestu trzech pacjentów (56,7%) spełniło kryteria GELF.

Mediana liczby wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych wynosiła 3 linie leczenia (zakres: od 2 do 11 linii leczenia). Wszystkich 217 pacjentów otrzymało wcześniej ≥ 2 linie leczenia, które obejmowały terapię rytuksymabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią), a 59 z 217 pacjentów (27,2%) otrzymało wcześniej > 3 linie leczenia. Spośród 217 pacjentów 114 (52,5%) było opornych na leczenie rytuksymabem (co definiuje się jako brak odpowiedzi lub progresję w trakcie stosowania jakiegokolwiek wcześniejszego schematu leczenia zawierającego rytuksymab [w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią] lub progresję w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu w ramach leczenia indukcyjnego lub podtrzymującego). Dwunastu (5,5%) pacjentów przyjmowało wcześniej obinutuzumab.

Spośród 217 pacjentów 145 zrandomizowano do grupy leczenia skojarzonego z zanubrutynibem, a 72 do grupy otrzymującej obinutuzumab w monoterapii. Mediana czasu obserwacji przedstawiona w tabeli 10. Mediana czasu trwania ekspozycji na zanubrutynib wynosiła 12,4 miesiąca w dniu odcięcia danych 31 grudnia 2024 r.

Spośród 72 pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej obinutuzumab w monoterapii 36 przeszło na terapię skojarzoną.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był ogólny wskaźnik odpowiedzi (zdefiniowany jako odpowiedź częściowa lub odpowiedź całkowita), określony w niezależnym przeglądzie centralnym przy użyciu klasyfikacji z Lugano dla chłoniaków nieziarniczych (NHL). Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS).

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 10 i na rycinie 4.

Tabela 10: Wyniki skuteczności według niezależnego przeglądu centralnego (ITT) (badanie ROSEWOOD)

	Zanubrutynib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**	**Zanubrutynib + obinutuzumab (N = 145) n (%)**	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**
Data odcięcia danych	31 grudnia 2024 r.		25 czerwca 2022 r.	
Mediana czasu obserwacji (miesiące)	36,83	31,52	20,21	20,40
Ogólny wskaźnik odpowiedzi, n (%) (95% CI[a])	102 (70,3) (62,2; 77,6)	32 (44,4) (32,7; 56,6)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
wartość p[b]	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Czas trwania odpowiedzi (miesiące)				
Mediana (95% CI)[c]	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (miesiące)				
Mediana (95% CI)[c]	22,1 (16,1; 34,0)	10.3 (6,5; 13,8)	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi: CR + PR, CR: całkowita odpowiedź, PR: częściowa odpowiedź

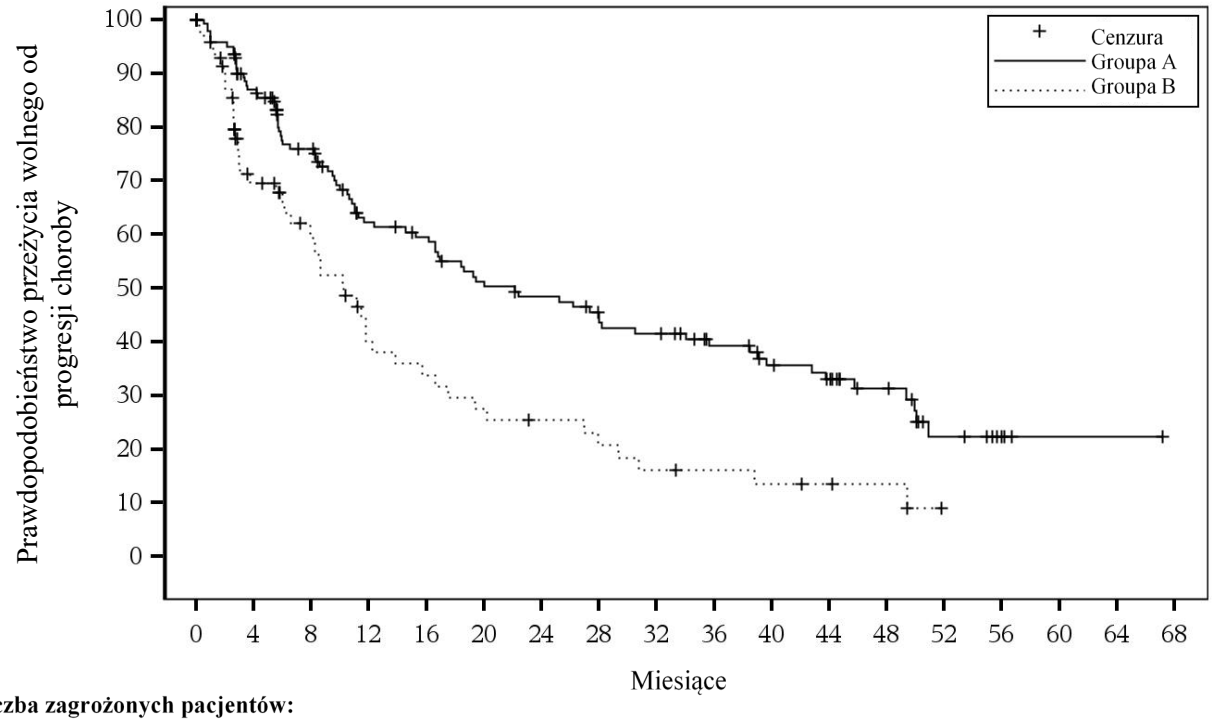
[a] Oszacowano przy użyciu metody Cloppera-Pearsona.

[b] Metoda Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowana według statusu oporności na rytuksymab, liczby wcześniejszych linii leczenia i regionu geograficznego dla IRT.

[c] Mediany oszacowane metodą Kaplana-Meiera; 95% CI oszacowane metodą Brookmeyera i Crowleya.

[d] Wskaźniki DOR oszacowane metodą Kaplana-Meiera; 95% CI oszacowane przy użyciu wzoru Greenwooda. DOR nie był kontrolowany pod kątem błędu typu I, a CI mają charakter nominalny.

Rycina 4: Wykres Kaplana-Meiera czasu przeżycia bez progresji choroby według niezależnego przeglądu centralnego (ITT)



Liczba zagrożonych pacjentów:

Groupa A	145	135	117	95	93	80	70	68	65	59	55	54	51	50	44	43	42	39	34	34	28	27	24	17	17	13	8	7	3	1	1	1	1	1	0
Groupa B	72	61	41	35	31	27	19	17	16	14	13	12	11	11	9	8	7	6	6	6	5	5	4	3	3	1	0								

Grupa A, zanubrutynib + obinutuzumab; Grupa B, obinutuzumab

Całkowity czas przeżycia
Na dzień 31 grudnia 2024 r. w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zmarło 51 pacjentów (35,2%), a w grupie otrzymującej obinutuzumab w monoterapii – 33 pacjentów (45,8%). Po 18 miesiącach całkowity wskaźnik przeżycia wynosił 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8) w grupie otrzymującej obinutuzumab w monoterapii. Analiza OS może być zakłócona z powodu 36 pacjentów (50,0%), którzy przeszli z grupy przyjmującej obinutuzumab w monoterapii do grupy przyjmującej leczenie skojarzone.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego BRUKINSA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka limfoplazmocytowego oraz w leczeniu nowotworów z dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Brukinsa jest dostępny w postaci kapsułek twardych (80 mg) i tabletek powlekanych (160 mg). Porównawcze badania biodostępności i biorównoważności wykazały, że w warunkach na czczo wartość C_{max} jest 1,2-krotnie większa, a wartość AUC jest biorównoważna w przypadku produktu w postaci tabletki w porównaniu z produktem w postaci kapsułki. W warunkach po posiłku wartość C_{max} była 1,5- do 1,8-krotnie większa, a wartość AUC 1,1- do 1,2-krotnie większa w przypadku produktu w postaci tabletki w porównaniu z produktem w postaci kapsułki. Zależność między ekspozycją a bezpieczeństwem stosowania produktu wykazała, że większa ekspozycja na produkt w postaci tabletki nie prowadzi do dodatkowych problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania.

Maksymalne stężenie zanubrutynibu w osoczu (C_{max}) oraz pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu (ang. area under the plasma drug concentration over time curve, AUC) zwiększają się proporcjonalnie w zakresie dawki od 40 mg do 320 mg (od 0,13 do 1-krotności zalecanej całkowitej dawki dobowej). Po podawaniu wielokrotnym przez 1 tydzień zaobserwowano ograniczoną kumulację ogólnoustrojową zanubrutynibu.

Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) dobowego AUC zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 2099 (42%) ng·h/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 1917 (59%) ng·h/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę. Średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności, %CV) C_{max} zanubrutynibu w stanie stacjonarnym wynosi 299 (56%) ng/ml po podaniu dawki 160 mg dwa razy na dobę i 533 (55%) ng/ml po podaniu dawki 320 mg raz na dobę.

Wchłanianie

Mediana t_{max} dla zanubrutynibu wynosi 2 godziny. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w AUC ani C_{max} zanubrutynibu po podaniu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu (około 1000 kalorii, przy czym 50% całkowitej wartości kalorycznej pochodziło z tłuszczu) u zdrowych uczestników.

Dystrybucja

Średnia geometryczna (%CV) pozornej objętości dystrybucji (Vz/F) zanubrutynibu w stanie stacjonarnym w fazie końcowej wynosiła 522 L (71%). Zanubrutynib wiąże się z białkami osocza w około 94%, a stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,7–0,8.

Metabolizm

Zanubrutynib jest metabolizowany głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A.

Eliminacja

Średni okres półtrwania ($t_{½}$) zanubrutynibu wynosi około 2 do 4 godzin po podaniu pojedynczej doustnej dawki zanubrutynibu wynoszącej 160 mg albo 320 mg. Średnia geometryczna (%CV) pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) zanubrutynibu w fazie końcowej wynosiła 128 (61%) l/h. Po podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie zanubrutynibu wynoszącej 320 mg około 87% dawki odzyskano w kale (38% w postaci niezmienionej), a 8% z moczu (mniej niż 1% w postaci niezmienionej).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (N = 1291) wiek (19 do 90 lat, średni wiek 65±12,5) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej płeć (872 mężczyzn i 419 kobiet) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej rasa (964 osób rasy białej, 237 osób rasy azjatyckiej, 30 osób rasy czarnej i 25 osób, których rasa została sklasyfikowana jako „inna") nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu.

Masa ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej masa ciała (36 do 149 kg, średnia masa ciała 76,5±16,9 kg) nie miała klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę zanubrutynibu (N = 1291).

Zaburzenia czynności nerek

Zanubrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [ang. creatinine clearance, CrCl] ≥ 15 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta) nie miało wpływu na ekspozycję na zanubrutynib. Analiza opierała się na 362 pacjentach z prawidłową czynnością nerek, 523 pacjentach z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 303 pacjentach z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, 11 pacjentach z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i jednym pacjencie ze schyłkową niewydolnością nerek. Wpływ schyłkowej niewydolności nerek (CrCl < 15 ml/min) i dializ na farmakokinetykę zanubrutynibu nie jest znany.

Zaburzenia czynności wątroby

Całkowita wartość AUC dla zanubrutynibu zwiększyła się o 11% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), o 21% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i o 60% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Wartość AUC dla niezwiązanego zanubrutynibu zwiększyła się o 23% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), o 43% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i o 194% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy wynikiem według klasyfikacji Childa-Pugha, stężeniem albuminy w surowicy w punkcie początkowym, stężeniem bilirubiny w surowicy w punkcie początkowym i czasem protrombinowym w punkcie początkowym z AUC niezwiązanego zanubrutynibu.

Badania *in vitro*

Enzymy CYP

Zanubrutynib jest słabym induktorem CYP2B6 i CYP2C8. Zanubrutynib nie jest induktorem CYP1A2.

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu

Zanubrutynib jest prawdopodobnie substratem glikoproteiny P. Zanubrutynib nie jest substratem ani inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

Interakcje farmakodynamiczne

Badanie *in vitro* wykazało, że potencjalne interakcje farmakodynamiczne między zanubrutynibem a rytuksymabem są niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby zanubrutynib zakłócał proces cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) wywołany przeciwciałami anty-CD20.
Badania *in vitro*, *ex vivo* i na zwierzętach wykazały, że zanubrutynib nie miał wpływu lub wywierał minimalny wpływ na aktywację płytek krwi, ekspresję glikoprotein i tworzenie skrzepliny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Ogólny profil toksykologiczny zanubrutynibu scharakteryzowano na podstawie doustnego podawania szczurom rasy Sprague-Dawley przez okres do 6 miesięcy leczenia i psom rasy beagle przez okres do 9 miesięcy leczenia.

W badaniach na szczurach z wielokrotną dawką stosowaną do 6 miesięcy leczenia, śmiertelność związaną z badanym produktem odnotowano przy dawce 1000 mg/kg/dobę (81x wartość kliniczna AUC) z wynikami histopatologicznymi w przewodzie pokarmowym. Inne zmiany obserwowano głównie w trzustce (atrofia, fibroplazja, krwotok i (lub) nacieki komórek zapalnych) przy dawkach ≥ 30 mg/kg/dobę (3x wartość kliniczna AUC), w skórze wokół nosa/ust/oczu (naciek komórek zapalnych, nadżerka/wrzód) od dawki 300 mg/kg/dobę (16x wartość kliniczna AUC) i w płucu (obecność makrofagów w pęcherzykach) przy dawce 300 mg/kg/dobę. Wszystkie te obserwacje zostały całkowicie lub częściowo odwrócone po 6-tygodniowej rekonwalescencji, z wyjątkiem zmian dotyczących trzustki, które nie zostały uznane za klinicznie istotne.

W badaniach na psach po wielokrotnym podaniu dawki przez okres do 9 miesięcy leczenia, wyniki związane z badanym produktem odnotowano głównie w przewodzie pokarmowym (miękkie/wodniste/śluzowate stolce, na skórze (wysypka, czerwone przebarwienia oraz zgrubienia/łuszczenie się skóry) oraz w węzłach chłonnych krezkowych, żuchwowych i jelitowych, a także śledzionie (ubytek limfoidalny lub erytrofagocytoza) przy dawkach od 10 mg/kg/dobę (3x wartość kliniczna AUC) do 100 mg/kg/dobę (18x wartość kliniczna AUC). Wszystkie te wyniki zostały całkowicie lub częściowo cofnięte po 6-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Rakotwórczość/genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości zanubrutynibu.
Zanubrutynib nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (Amesa), nie wykazywał działania klastogennego w teście aberracji chromosomowych w komórkach ssaków (jajnika chomika chińskiego) ani nie był klastogenny w mikrojądrowym teście *in vivo* szpiku kostnego u szczurów.

Toksyczny wpływ na rozwój i reprodukcję

Przeprowadzono połączone badanie dotyczące płodności samców i samic oraz wczesnego rozwoju zarodkowego na szczurach, którym podawano doustne dawki zanubrutynibu wynoszące 30, 100 i 300 mg/kg/dobę. Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic, ale przy największej badanej dawce zaobserwowano nieprawidłowości morfologiczne w nasieniu i zwiększoną utratę po zagnieżdżeniu zarodka. Dawka wynosząca 100 mg/kg/dobę jest około 13 razy większa niż dawka terapeutyczna stosowana u ludzi.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzono na szczurach i królikach. Zanubrutynib podawano doustnie ciężarnym samicom szczura w okresie organogenezy w dawkach wynoszących 30, 75 i 150 mg/kg/dobę. Wady rozwojowe serca (częstość występowania serca dwukomorowego albo trzykomorowego wynosząca 0,3%–1,5%) odnotowano w przypadku wszystkich zastosowanych dawek przy jednoczesnym braku toksycznego wpływu na samice.

Dawka 30 mg/kg/dobę powoduje około 5 razy większe narażenie (AUC) niż narażenie u pacjentów przyjmujących dawkę terapeutyczną.

Podawanie zanubrutynibu ciężarnym samicom królika w okresie organogenezy w dawkach 30, 70 i 150 mg/kg/dobę powodowało utratą zarodka po zagnieżdżeniu w przypadku największej dawki. Dawka 70 mg/kg powoduje około 25 razy większe narażenie (AUC) niż narażenie u pacjentów przyjmujących dawkę terapeutyczną i wiąże się z toksycznym wpływem na samice.

W badaniu dotyczącym toksyczności rozwojowej przed urodzeniem i po urodzeniu zanubrutynib podawano doustnie szczurom w dawkach 30, 75 i 150 mg/kg/dobę od momentu zagnieżdżenia zarodka do zaprzestania karmienia mlekiem matki. U potomstwa grup przyjmujących średnią i dużą dawkę masa ciała była zmniejszona przed zaprzestaniem karmienia mlekiem matki, a w przypadku wszystkich grup występowały działania niepożądane w obrębie oczu (np. zaćma, wytrzeszcz oczu). Dawka 30 mg/kg/dobę jest około 5 razy większa niż dawka terapeutyczna dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan (E487)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E133)
Indygokarmin, lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde pudełko tekturowe zawiera 1 butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia
E-mail: beone.netherlands@beonemed.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1576/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2026 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol,
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. *post-authorisation efficacy study*, PAES): w celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zanubrutynibu u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie postacią MZL, podmiot odpowiedzialny przedłoży końcowy raport z badania skuteczności po wydaniu pozwolenia (PAES) dla badania BGB-3111-308: globalnego, wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy III, oceniającego stosowanie zanubrutynibu z rytuksymabem w porównaniu z lenalidomidem z rytuksymabem u pacjentów z nawrotową i oporną na leczenie postacią chłoniaka strefy brzeżnej (NCT05100862).	Do IV. kwartału 2028 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (KAPSUŁKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 80 mg kapsułki twarde
zanubrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg zanubrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1576/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

BRUKINSA 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA (KAPSUŁKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 80 mg kapsułki twarde
zanubrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg zanubrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde
120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1576/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (TABLETKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 160 mg tabletki powlekane
zanubrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg zanubrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną lak aluminiowy błękitu brylantowego FCF (E133) i lak aluminiowy indygokarminy (E132).

Więcej informacji można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1576/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

BRUKINSA 160 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA (TABLETKI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BRUKINSA 160 mg tabletki powlekane
zanubrutynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg zanubrutynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
Więcej informacji można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1576/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

BRUKINSA 80 mg kapsułki twarde
zanubrutynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek BRUKINSA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRUKINSA
3. Jak przyjmować lek BRUKINSA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BRUKINSA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BRUKINSA i w jakim celu się go stosuje

BRUKINSA jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną zanubrutynib. Należy on do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej. Działanie tego leku polega na blokowaniu kinazy tyrozynowej Brutona – występującego w organizmie białka, które wspomaga wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Blokując to białko, BRUKINSA zmniejsza liczbę komórek nowotworowych i spowalnia postęp choroby nowotworowej.

Lek BRUKINSA stosowany jest w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (zwanej również chłoniakiem limfoplazmocytowym) – nowotworu wpływającego na krwinki białe zwane limfocytami B, które wytwarzają nadmierną ilość białka IgM. Ten lek jest stosowany w przypadku nawrotu choroby lub w przypadku nieskuteczności leczenia lub u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii razem z przeciwciałami.

Lek BRUKINSA jest także stosowany w leczeniu chłoniaka strefy brzeżnej. Jest to rodzaj nowotworu, który także wpływa na limfocyty B zwane komórkami B. W przypadku chłoniaka strefy brzeżnej nieprawidłowe komórki B namnażają się zbyt szybko i żyją przez zbyt długi czas. Może to spowodować powiększenie narządów wchodzących w skład naturalnego układu obronnego organizmu, takich jak węzły chłonne i śledziona. Nieprawidłowe komórki B mogą też wpływać na różne narządy, takie jak żołądek, ślinianki, tarczyca, oczy, płuca, szpik kostny i krew. U pacjentów może wystąpić gorączka, utrata masy ciała, zmęczenie i poty nocne, ale także objawy zależne od miejsca występowania chłoniaka. Ten lek stosuje się, gdy dojdzie do nawrotu choroby lub jeśli leczenie nie było skuteczne.

Lek BRUKINSA jest również stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukemia,* CLL), innego rodzaju nowotworu wpływającego na limfocyty B i węzły chłonne. Ten lek stosuje się u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu CLL, albo w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Lek BRUKINSA jest również stosowany w leczeniu chłoniaka grudkowego (FL). FL jest wolno rosnącym nowotworem, który atakuje limfocyty B. U pacjentów z FL występuje zbyt wiele limfocytów B w węzłach chłonnych, śledzionie i szpiku kostnym. Lek BRUKINSA przyjmuje się w

skojarzeniu z innym lekiem o nazwie „obinutuzumab” w przypadku nawrotu choroby lub jeśli wcześniej stosowane leki okazały się nieskuteczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRUKINSA

Kiedy nie przyjmować leku BRUKINSA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zanubrutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku BRUKINSA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło nietypowe zasinienie albo krwawienie albo pacjent przyjmuje leki albo suplementy, które zwiększają ryzyko krwawień (patrz punkt **„BRUKINSA a inne leki”**). W przypadku przebytego niedawno albo planowanego zabiegu chirurgicznego lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku BRUKINSA na krótki okres (3 do 7 dni) przed zabiegiem chirurgicznym albo stomatologicznym i po nim;
- jeśli u pacjenta występuje nieregularne bicie serca lub miał w przeszłości nieregularne bicie serca albo ciężką niewydolność serca lub jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów: duszność, osłabienie, zawroty głowy, uczucie zawrotu głowy, omdlenie lub stan bliski omdlenia, ból w klatce piersiowej lub obrzęk nóg;
- kiedykolwiek poinformowano pacjenta, że występuje u niego zwiększone ryzyko zakażenia. Podczas leczenia lekiem BRUKINSA u pacjenta mogą wystąpić zakażenia wirusowe, bakteryjne lub grzybicze, mogące powodować następujące objawy: gorączka, dreszcze, osłabienie, dezorientacja, bóle ciała, objawy przeziębienia lub objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia lub duszność, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka). W przypadku wystąpienia tych objawów w trakcie leczenia lekiem BRUKINSA należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi;
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło wirusowe zapalenie wątroby typu B albo jest ono podejrzewane. Lek BRUKINSA może spowodować ponowne uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci zostaną dokładnie zbadani przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- u pacjenta przeprowadzono niedawno zabieg chirurgiczny, w szczególności mogący wpłynąć na wchłanianie składników odżywczych albo leków w żołądku albo jelitach;
- u pacjenta wystąpiła niedawno mała liczba czerwonych krwinek, krwinek zwalczających zakażenia lub płytek krwi;
- jeśli w przeszłości u pacjenta zdiagnozowano inne rodzaje raka, w tym raka skóry (np. raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego) lub jeśli pacjent ma predyspozycje do rozwoju raka skóry. Należy używać ochrony przeciwsłonecznej.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (albo gdy nie ma pewności), przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Badania diagnostyczne i kontrolne przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie
Podczas kilku pierwszych tygodni leczenia wyniki badań laboratoryjnych mogą wykazywać limfocytozę — podwyższoną liczbę krwinek białych (limfocytów). Jest to spodziewane działanie, które może się utrzymywać przez kilka miesięcy. Nie musi to oznaczać, że nowotwór krwi ulega zaostrzeniu. Lekarz wykona badanie morfologiczne krwi przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie; w rzadkich przypadkach lekarz może być zmuszony do zastosowania innego leku. Należy omówić z lekarzem znaczenie wyników badań.

Zespół rozpadu guza nowotworowego (ang. *tumour lysis syndrome,* TLS): podczas leczenia choroby nowotworowej, a czasami nawet bez leczenia, występowały nietypowe stężenia substancji

chemicznych w krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych. Może to prowadzić do zmian czynności nerek, nieprawidłowego bicia serca lub napadów drgawkowych. Lekarz pacjenta lub inny członek fachowego personelu medycznego może wykonać badania krwi w celu wykrycia TLS.

Dzieci i młodzież

Leku BRUKINSA nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ prawdopodobieństwo jego skuteczności jest małe.

Lek BRUKINSA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki dostępne bez recepty, preparaty ziołowe i suplementy. Lek BRUKINSA może bowiem wpływać na sposób działania niektórych leków. Niektóre leki mogą również wpływać na działanie leku BRUKINSA.

Lek BRUKINSA może powodować zwiększoną skłonność do krwawień. Oznacza to, że należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania innych leków, które zwiększają ryzyko krwawienia. Niektóre z tych leków to:
- kwas acetylosalicylowy, np. aspiryna, i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen i naproksen;
- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, heparyna i inne leki stosowane w leczeniu i zapobieganiu powstawania zakrzepów;
- suplementy, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak oleje z ryb, witamina E albo siemię lniane.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (albo gdy nie ma pewności), przed rozpoczęciem przyjmowania leku BRUKINSA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków. Przyjmowanie leku BRUKINSA jednocześnie z którymkolwiek z następujących leków może mieć wpływ na działanie leku BRUKINSA lub innych leków;
- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych – cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, nafcylina lub ryfampicyna
- leki stosowane w zakażeniach grzybiczych – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol
- leki stosowane w zakażeniu HIV – efawirenz, etrawiryna, indynawir, lopinawir, rytonawir, telaprewir
- leki stosowane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią - aprepitant
- leki stosowane w depresji – fluwoksamina, ziele dziurawca zwyczajnego
- leki nazywane inhibitorami kinazy stsowane w leczeniu innych nowotworów – imatynib
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub bólu w klatce piersiowej – bozentan, diltiazem, werapamil
- leki na serce/zaburzenia rytmu serca – digoksyna, dronedaron, chinidyna
- leki stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym, w leczeniu padaczki lub w leczeniu bolesnego schorzenia twarzy nazywanego neuralgią nerwu trójdzielnego – karbamazepina, mefenytoina, fenytoina
- leki stosowane w migrenie i klasterowych bólach głowy - dihydroergotamina, ergotamina
- leki stosowane w nadmiernej senności i innych zaburzeniach snu - modafinil
- leki stosowane w psychozach i zespole Tourette'a - pimozyd
- leki podawane do znieczulenia – alfentanyl, fentanyl
- leki zwane lekami immunosupresyjnymi – cyklosporyna, sirolimus, takrolimus
- lek stosowany w cukrzycy – pioglitazon

- lek na wrzody trawienne – cymetydyna

Stosowanie leku BRUKINSA z jedzeniem

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent spożywa grejpfruty i pomarańcze sewilskie (gorzkie pomarańcze), ponieważ mogą one zwiększać stężenie leku BRUKINSA w krwi pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy zachodzić w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Leku BRUKINSA nie należy stosować w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy lek BRUKINSA zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas stosowania leku BRUKINSA i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu jego stosowania. Jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, takimi jak pigułki antykoncepcyjne albo wyroby antykoncepcyjne, konieczne jest stosowanie również barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatyw).

- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza.
- Nie należy karmić piersią w trakcie przyjmowania tego leku. Lek BRUKINSA może przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku BRUKINSA może wystąpić uczucie zmęczenia albo zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy po przyjęciu leku BRUKINSA nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek BRUKINSA zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek BRUKINSA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może dostosować dawkę.

Zalecana dawka to 320 mg (4 kapsułki) na dobę podawana jako cztery kapsułki raz na dobę albo dwie kapsułki rano i dwie kapsułki wieczorem. Kapsułki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Kapsułki należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami. Lek BRUKINSA działa najlepiej, jeżeli jest połykany w całości. Dlatego też kapsułki należy połykać w całości. Przed połknięciem nie należy otwierać, przełamywać ani rozgryzać kapsułek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku BRUKINSA

W przypadku przyjęcia dawki leku BRUKINSA większej niż zalecana należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Należy zabrać ze sobą opakowanie z kapsułkami oraz niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku BRUKINSA

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć w kolejnym zaplanowanym terminie i powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku. Jeżeli pacjent przyjmuje lek BRUKINSA raz na dobę,

kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia. Jeżeli pacjent przyjmuje lek dwa razy na dobę, rano i wieczorem i jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę rano, kolejną dawkę należy przyjąć wieczorem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki. W razie wątpliwości dotyczących pory przyjęcia kolejnej dawki należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku BRUKINSA

Nie przerywać przyjmowania tego leku, chyba że lekarz zaleci inaczej.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać przyjmowanie leku BRUKINSA i natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- swędząca, guzkowata wysypka, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, języka albo gardła – może to świadczyć o wystąpieniu reakcji alergicznej na lek.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- gorączka, dreszcze, bóle różnych części ciała, uczucie zmęczenia, objawy przeziębienia albo grypy, duszność, częste i bolesne oddawanie moczu – mogą to być objawy zakażenia (wirusowego, bakteryjnego albo grzybiczego). Mogą to być: zakażenia nosa, zatok albo gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie płuc albo dróg moczowych;
- zasinienia albo zwiększona skłonność do powstawania zasinień, stłuczenia;
- krwawienie;
- bóle mięśni i kości;
- wysypka skórna;
- biegunka; lekarz może zalecić uzupełnianie płynów i soli albo przyjmowanie innego leku;
- kaszel;
- zmęczenie;
- wysokie ciśnienie krwi;
- zaparcie;
- nudności;
- zawroty głowy;
- krew w moczu;
- badania krwi wykazujące zmniejszoną liczbę komórek krwi (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość). Lekarz powinien zlecać wykonywanie badania krwi w trakcie leczenia z zastosowaniem leku BRUKINSA w celu sprawdzenia liczby komórek krwi u pacjenta.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp;
- krwawienie z nosa;
- swędzenie skóry;
- zakażenie płuc (zakażenie dolnych dróg oddechowych);
- podskórne plamki wskazujące na krwawienie;
- szybka częstość akcji serca, przerwa w pracy serca, słabe lub nierówne tętno, zawroty głowy, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej (objawy zaburzeń rytmu serca);
- osłabienie.
- mała liczba białych krwinek z gorączką (gorączka neutropeniczna)

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (może nastąpić nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób, które już na nie chorowały);
- krwawienie z jelit (krew w stolcu);
- podczas leczenia choroby nowotworowej, a czasami nawet bez leczenia, występowały nietypowe stężenia substancji chemicznych w krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza).

Częstość nieznana
- Zaczerwienienie i złuszczanie skóry na dużej powierzchni ciała, które może powodować swędzenie lub ból (uogólnione złuszczające zapalenie skóry)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BRUKINSA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BRUKINSA
- Substancją czynną leku jest zanubrutynib. Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg zanubrutynibu.
- Pozostałe składniki to:
  – zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna bezwodna i magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek BRUKINSA zawiera sód").
  – otoczka kapsułki: żelatyna i tytanu dwutlenek (E171);
  – tusz użyty do wykonania nadruku: szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy (E1520).

Jak wygląda lek BRUKINSA i co zawiera opakowanie

Lek BRUKINSA ma postać białych do białawych kapsułek twardych o długości 22 mm, oznaczonych czarnym napisem „ZANU 80" po jednej stronie.

Kapsułki dostarczane są w plastikowej butelce z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 120 kapsułek twardych.

Podmiot odpowiedzialny

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia
E-mail: beone.netherlands@beonemed.com

Wytwórca

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

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

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

Danmark
BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland
BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

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

España
BeOne Medicines ESP, S.L.U.
Tel: 9000 31 090

France
BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg
BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

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

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

Nederland
BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge
BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich
BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska
BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal
BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

România

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

Ireland
BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland
BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia
BeOne Medicines Italy S.r.l
Tel: 800 588 525

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige
BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

BRUKINSA 160 mg tabletki powlekane
zanubrutynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek BRUKINSA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRUKINSA
3. Jak przyjmować lek BRUKINSA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BRUKINSA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BRUKINSA i w jakim celu się go stosuje

BRUKINSA jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną zanubrutynib. Należy on do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej. Działanie tego leku polega na blokowaniu kinazy tyrozynowej Brutona – występującego w organizmie białka, które wspomaga wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Blokując to białko, BRUKINSA zmniejsza liczbę komórek nowotworowych i spowalnia postęp choroby nowotworowej.

Lek BRUKINSA stosowany jest w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (zwanej również chłoniakiem limfoplazmocytowym) – nowotworu wpływającego na krwinki białe zwane limfocytami B, które wytwarzają nadmierną ilość białka IgM. Ten lek jest stosowany w przypadku nawrotu choroby lub w przypadku nieskuteczności leczenia lub u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować chemioterapii razem z przeciwciałami.

Lek BRUKINSA jest także stosowany w leczeniu chłoniaka strefy brzeżnej. Jest to rodzaj nowotworu, który także wpływa na limfocyty B zwane komórkami B. W przypadku chłoniaka strefy brzeżnej nieprawidłowe komórki B namnażają się zbyt szybko i żyją przez zbyt długi czas. Może to spowodować powiększenie narządów wchodzących w skład naturalnego układu obronnego organizmu, takich jak węzły chłonne i śledziona. Nieprawidłowe komórki B mogą też wpływać na różne narządy, takie jak żołądek, ślinianki, tarczyca, oczy, płuca, szpik kostny i krew. U pacjentów może wystąpić gorączka, utrata masy ciała, zmęczenie i poty nocne, ale także objawy zależne od miejsca występowania chłoniaka. Ten lek stosuje się, gdy dojdzie do nawrotu choroby lub jeśli leczenie nie było skuteczne.

Lek BRUKINSA jest również stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukemia,* CLL), innego rodzaju nowotworu wpływającego na limfocyty B i węzły chłonne. Ten lek stosuje się u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu CLL, albo w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Lek BRUKINSA jest również stosowany w leczeniu chłoniaka grudkowego (FL). FL jest wolno rosnącym nowotworem, który atakuje limfocyty B. U pacjentów z FL występuje zbyt wiele

limfocytów B w węzłach chłonnych, śledzionie i szpiku kostnym. Lek BRUKINSA przyjmuje się w skojarzeniu z innym lekiem o nazwie „obinutuzumab” w przypadku nawrotu choroby lub jeśli wcześniej stosowane leki okazały się nieskuteczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BRUKINSA

Kiedy nie przyjmować leku BRUKINSA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zanubrutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku BRUKINSA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło nietypowe zasinienie albo krwawienie albo pacjent przyjmuje leki albo suplementy, które zwiększają ryzyko krwawień (patrz punkt **„BRUKINSA a inne leki”**). W przypadku przebytego niedawno albo planowanego zabiegu chirurgicznego lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania leku BRUKINSA na krótki okres (3 do 7 dni) przed zabiegiem chirurgicznym albo stomatologicznym i po nim;
- jeśli u pacjenta występuje nieregularne bicie serca lub miał w przeszłości nieregularne bicie serca albo ciężką niewydolność serca lub jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących objawów: duszność, osłabienie, zawroty głowy, uczucie zawrotu głowy, omdlenie lub stan bliski omdlenia, ból w klatce piersiowej lub obrzęk nóg;
- kiedykolwiek poinformowano pacjenta, że występuje u niego zwiększone ryzyko zakażenia. Podczas leczenia lekiem BRUKINSA u pacjenta mogą wystąpić zakażenia wirusowe, bakteryjne lub grzybicze, mogące powodować następujące objawy: gorączka, dreszcze, osłabienie, dezorientacja, bóle ciała, objawy przeziębienia lub objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia lub duszność, zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczka). W przypadku wystąpienia tych objawów w trakcie leczenia lekiem BRUKINSA należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi;
- u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło wirusowe zapalenie wątroby typu B albo jest ono podejrzewane. Lek BRUKINSA może spowodować ponowne uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci zostaną dokładnie zbadani przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek;
- u pacjenta przeprowadzono niedawno zabieg chirurgiczny, w szczególności mogący wpłynąć na wchłanianie składników odżywczych albo leków w żołądku albo jelitach;
- u pacjenta wystąpiła niedawno mała liczba czerwonych krwinek, krwinek zwalczających zakażenia lub płytek krwi;
- jeśli w przeszłości u pacjenta zdiagnozowano inne rodzaje raka, w tym raka skóry (np. raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego) lub jeśli pacjent ma predyspozycje do rozwoju raka skóry. Należy używać ochrony przeciwsłonecznej.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (albo gdy nie ma pewności), przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Badania diagnostyczne i kontrolne przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie
Podczas kilku pierwszych tygodni leczenia wyniki badań laboratoryjnych mogą wykazywać limfocytozę — podwyższoną liczbę krwinek białych (limfocytów). Jest to spodziewane działanie, które może się utrzymywać przez kilka miesięcy. Nie musi to oznaczać, że nowotwór krwi ulega zaostrzeniu. Lekarz wykona badanie morfologiczne krwi przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie; w rzadkich przypadkach lekarz może być zmuszony do zastosowania innego leku. Należy omówić z lekarzem znaczenie wyników badań.

Zespół rozpadu guza nowotworowego (ang. *tumour lysis syndrome,* TLS): podczas leczenia choroby nowotworowej, a czasami nawet bez leczenia, występowały nietypowe stężenia substancji chemicznych w krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych. Może to prowadzić do zmian czynności nerek, nieprawidłowego bicia serca lub napadów drgawkowych. Lekarz pacjenta lub inny członek fachowego personelu medycznego może wykonać badania krwi w celu wykrycia TLS.

Dzieci i młodzież

Leku BRUKINSA nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ prawdopodobieństwo jego skuteczności jest małe.

Lek BRUKINSA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Obejmuje to leki dostępne bez recepty, preparaty ziołowe i suplementy. Lek BRUKINSA może bowiem wpływać na sposób działania niektórych leków. Niektóre leki mogą również wpływać na działanie leku BRUKINSA.

Lek BRUKINSA może powodować zwiększoną skłonność do krwawień. Oznacza to, że należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania innych leków, które zwiększają ryzyko krwawienia. Niektóre z tych leków to:
- kwas acetylosalicylowy, np. aspiryna, i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak ibuprofen i naproksen;
- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, heparyna i inne leki stosowane w leczeniu i zapobieganiu powstawania zakrzepów;
- suplementy, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia, takie jak oleje z ryb, witamina E albo siemię lniane.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (albo gdy nie ma pewności), przed rozpoczęciem przyjmowania leku BRUKINSA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków. Przyjmowanie leku BRUKINSA jednocześnie z którymkolwiek z następujących leków może mieć wpływ na działanie leku BRUKINSA lub innych leków;
- antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych – cyprofloksacyna, klarytromycyna, erytromycyna, nafcylina lub ryfampicyna
- leki stosowane w zakażeniach grzybiczych – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol
- leki stosowane w zakażeniu HIV – efawirenz, etrawiryna, indynawir, lopinawir, rytonawir, telaprewir
- leki stosowane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią - aprepitant
- leki stosowane w depresji – fluwoksamina, ziele dziurawca zwyczajnego
- leki nazywane inhibitorami kinazy stsowane w leczeniu innych nowotworów – imatynib
- leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym lub bólu w klatce piersiowej – bozentan, diltiazem, werapamil
- leki na serce/zaburzenia rytmu serca – digoksyna, dronedaron, chinidyna
- leki stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym, w leczeniu padaczki lub w leczeniu bolesnego schorzenia twarzy nazywanego neuralgią nerwu trójdzielnego – karbamazepina, mefenytoina, fenytoina
- leki stosowane w migrenie i klasterowych bólach głowy - dihydroergotamina, ergotamina
- leki stosowane w nadmiernej senności i innych zaburzeniach snu - modafinil
- leki stosowane w psychozach i zespole Tourette'a - pimozyd
- leki podawane do znieczulenia – alfentanyl, fentanyl

- leki zwane lekami immunosupresyjnymi – cyklosporyna, sirolimus, takrolimus
- lek stosowany w cukrzycy – pioglitazon
- lek na wrzody trawienne – cymetydyna

Stosowanie leku BRUKINSA z jedzeniem

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent spożywa grejpfruty i pomarańcze sewilskie (gorzkie pomarańcze), ponieważ mogą one zwiększać stężenie leku BRUKINSA w krwi pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy zachodzić w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Leku BRUKINSA nie należy stosować w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy lek BRUKINSA zaszkodzi nienarodzonemu dziecku.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas stosowania leku BRUKINSA i co najmniej przez jeden miesiąc po zaprzestaniu jego stosowania. Jednocześnie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, takimi jak pigułki antykoncepcyjne albo wyroby antykoncepcyjne, konieczne jest stosowanie również barierowej metody antykoncepcji (np. prezerwatyw).

- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie poinformować o tym lekarza.
- Nie należy karmić piersią w trakcie przyjmowania tego leku. Lek BRUKINSA może przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku BRUKINSA może wystąpić uczucie zmęczenia albo zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów albo obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy po przyjęciu leku BRUKINSA nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek BRUKINSA zawiera sód, laktozę i barwniki azowe

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ten lek zawiera lak aluminiowy błękitu brylantowego FCF (E133) i lak aluminiowy indygokarminy (E132), które są środkami barwiącymi mogącymi powodować reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek BRUKINSA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może dostosować dawkę.

Zalecana dawka to 320 mg (2 tabletki) na dobę, podawana jako 2 tabletki raz na dobę albo jedna tabletka rano i jedna tabletka wieczorem. Tabletki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Tabletki należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami.

Tabletki można podzielić na dwie równe połowy. Członek fachowego personelu medycznego poinformuje pacjenta, jeśli konieczne będzie dzielenie tabletek na pół.

Przed połknięciem nie należy rozgryzać ani kruszyć tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku BRUKINSA

W przypadku przyjęcia dawki leku BRUKINSA większej niż zalecana należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Należy zabrać ze sobą opakowanie z tabletkami oraz niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku BRUKINSA

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć w kolejnym zaplanowanym terminie i powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku. Jeżeli pacjent przyjmuje lek BRUKINSA raz na dobę, kolejną dawkę należy przyjąć następnego dnia. Jeżeli pacjent przyjmuje lek dwa razy na dobę, rano i wieczorem i jeżeli pacjent zapomni przyjąć dawkę rano, kolejną dawkę należy przyjąć wieczorem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki. W razie wątpliwości dotyczących pory przyjęcia kolejnej dawki należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku BRUKINSA

Nie przerywać przyjmowania tego leku, chyba że lekarz zaleci inaczej.
W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać przyjmowanie leku BRUKINSA i natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- swędząca, guzkowata wysypka, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, języka albo gardła – może to świadczyć o wystąpieniu reakcji alergicznej na lek.

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):
- gorączka, dreszcze, bóle różnych części ciała, uczucie zmęczenia, objawy przeziębienia albo grypy, duszność, częste i bolesne oddawanie moczu – mogą to być objawy zakażenia (wirusowego, bakteryjnego albo grzybiczego). Mogą to być: zakażenia nosa, zatok albo gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych), zapalenie płuc albo dróg moczowych;
- zasinienia albo zwiększona skłonność do powstawania zasinień, stłuczenia;
- krwawienie;
- bóle mięśni i kości;
- wysypka skórna;
- zawroty głowy;
- biegunka; lekarz może zalecić uzupełnianie płynów i soli albo przyjmowanie innego leku;
- kaszel;
- zmęczenie;
- wysokie ciśnienie krwi;
- nudności;
- zaparcie;
- krew w moczu;
- badania krwi wykazujące zmniejszoną liczbę komórek krwi (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość). Lekarz powinien zlecać wykonywanie badania krwi w trakcie leczenia z zastosowaniem leku BRUKINSA w celu sprawdzenia liczby komórek krwi u pacjenta.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp;
- krwawienie z nosa;
- swędzenie skóry;
- zakażenie płuc (zakażenie dolnych dróg oddechowych);
- podskórne plamki wskazujące na krwawienie;
- szybka częstość akcji serca, przerwa w pracy serca, słabe lub nierówne tętno, zawroty głowy, duszność, dyskomfort w klatce piersiowej (objawy zaburzeń rytmu serca);
- osłabienie.
- mała liczba białych krwinek z gorączką (gorączka neutropeniczna)

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (może nastąpić nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób, które już na nie chorowały);
- krwawienie z jelit (krew w stolcu);
- podczas leczenia choroby nowotworowej, a czasami nawet bez leczenia, występowały nietypowe stężenia substancji chemicznych w krwi, spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza).

Częstość nieznana
- Zaczerwienienie i złuszczanie skóry na dużej powierzchni ciała, które może powodować swędzenie lub ból (uogólnione złuszczające zapalenie skóry)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BRUKINSA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BRUKINSA
- Substancją czynną leku jest zanubrutynib. Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg zanubrutynibu.
- Pozostałe składniki to:

- zawartość tabletki: laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna bezwodna, powidon, celuloza mikrokrystaliczna i magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek BRUKINSA zawiera sód, laktozę i barwniki azowe”.
- otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, błękit brylantowy FCF, lak aluminiowy (E133) i indygokarmin, lak aluminiowy (E132).

Jak wygląda lek BRUKINSA i co zawiera opakowanie

Lek BRUKINSA ma postać owalnych, niebieskich tabletek powlekanych o długości 16 mm i szerokości 7,8 mm, z wytłoczonymi literami „zanu” na jednej stronie oraz linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na dwie równe połowy.

Tabletki dostarczane są w plastikowej butelce z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci. Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę z 60 tabletkami powlekanymi.

Podmiot odpowiedzialny

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia
E-mail: beone.netherlands@beonemed.com

Wytwórca

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

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

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

Danmark
BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland
BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

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

Luxembourg/Luxemburg
BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

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

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

Nederland
BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

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

España
BeOne Medicines ESP, S.L.U
Tel: 9000 31 090

France
BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

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

Ireland
BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland
BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia
BeOne Medicines Italy Srl
Tel: 800 588 525

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

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

Norge
BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich
BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska
BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal
BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

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

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

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

Suomi/Finland
BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige
BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.