

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tvrdá tobolka.

Bílá až téměř bílá tvrdá tobolka o délce 22 mm, označená černým nápisem „ZANU 80“

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo v první linii k léčbě pacientů nevhodných pro chemoimunoterapii.

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lymfomem marginální zóny (MZL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20.

Přípravek BRUKINSA je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

Přípravek BRUKINSA je indikován v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s refrakterním nebo relabovaným folikulárním lymfomem (FL), kteří podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba tímto léčivým přípravkem má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Doporučená celková denní dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denní dávku je možné užívat jednou denně (čtyři tobolky 80 mg) nebo rozdělenou do dvou dávek po 160 mg (dvě tobolky 80 mg). Léčba přípravkem BRUKINSA má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

### Přípravek BRUKINSA v kombinaci s obinutuzumabem

Zanubrutinib musí být podáván perorálně před infuzí obinutuzumabu. Doporučená dávka obinutuzumabu je 1 000 mg intravenózně 1., 8. a 15. den 1. cyklu a 1. den každého 28denního cyklu od 2. do 6. cyklu. Podle posouzení lékaře může být obinutuzumab podán v dávce 100 mg 1. den a 900 mg 2. den 1. cyklu místo dávky 1 000 mg 1. den 1. cyklu. Může být předepsána udržovací dávka obinutuzumabu (jedna infuze každé dva měsíce po dobu až dvou let). Další informace o dávkování, včetně premedikace před každou infuzí, jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro obinutuzumab.

### Úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků

Doporučené úpravy dávky zanubrutinibu z důvodu nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků**

<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Výskyt nežádoucího účinku</b>	<b>Úprava dávky (Počáteční dávka: 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně)</b>
Nehematologické toxicity $\geq 3$ . stupně  Febrilní neutropenie 3. stupně	První	Přerušte podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na $\leq 1$ . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně.
Trombocytopenie 3. stupně s významným krvácením  Neutropenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů)	Druhý	Přerušte podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na $\leq 1$ . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 160 mg jednou denně nebo 80 mg dvakrát denně.
Trombocytopenie 4. stupně (trvajících > 10 po sobě následujících dnů)	Třetí	Přerušte podávání přípravku BRUKINSA. Jakmile toxicita odezní na $\leq 1$ . stupeň nebo na výchozí stupeň: Začněte znovu podávat přípravek v dávce 80 mg jednou denně.
	Čtvrtý	Ukončete podávání přípravku BRUKINSA.

Asymptomatická lymfocytóza nemá být považována za nežádoucí účinek a tito pacienti mají pokračovat v užívání přípravku BRUKINSA.

Informace o úpravě dávky obinutuzumabu v případě nežádoucích účinků jsou uvedeny v SmPC pro obinutuzumab.

### Úpravy dávky z důvodu současně aplikované léčby

Úpravy dávky při užívání inhibitorů nebo induktorů CYP3A (viz body 4.4, 4.5 a 5.2):

**Tabulka 2: Doporučené úpravy dávky při souběžném podávání s jinými léčivými přípravky**

<b>CYP3A</b>	<b>Souběžně podávaný lék</b>	<b>Doporučená dávka</b>
Inhibice	Silný inhibitor CYP3A (např. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg jednou denně

<b>CYP3A</b>	<b>Souběžně podávaný lék</b>	<b>Doporučená dávka</b>
	Středně silný inhibitor CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitová šťáva, sevilské pomeranče)	80 mg dvakrát denně
Indukce	Silný induktor CYP3A (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná)  Středně silný induktor CYP3A (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin)	Nepoužívejte k souběžné léčbě s těmito přípravky; zvažte alternativní látky se slabší indukcí CYP3A

#### Vynechaná dávka

Nemá se užívat dvojitá dávka jako náhrada za zapomenutou dávku. Pokud pacient neužije dávku v plánovaný čas, má užít příští dávku podle normálního plánu.

#### Zvláštní populace

##### Starší osoby

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) nejsou zapotřebí žádné specifické úpravy dávky.

##### Renální insuficience

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min podle odhadu s použitím Cockcroft-Gaultovy metody) se nedoporučuje provádět žádné úpravy dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) a ESRD ( $n = 12$ ) je k dispozici pouze omezené množství údajů. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min.) nebo dialýzou je nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

##### Jaterní insuficience

Úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s mírnou (třída A podle Child-Pugha) nebo středně závažnou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). V klinických studiích přípravku BRUKINSA byli léčeni pacienti s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Doporučená dávka přípravku BRUKINSA u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) je 80 mg perorálně dvakrát denně. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebyla hodnocena bezpečnost přípravku BRUKINSA. U těchto pacientů bedlivě sledujte výskyt nežádoucích příhod vyvolaných přípravkem BRUKINSA (viz bod 5.2).

##### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

##### Způsob podání

Přípravek BRUKINSA je určen pro perorální užívání. Tvrdé tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Pacienty je nutné instruovat, aby polykali tobolky vcelku, zapíjeli je vodou, a aby je neotvírali, nelámali ani nekousali.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

## Krvácení

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly závažné a fatální hemoragické příhody. U pacientů byl hlášen výskyt krvácivých příhod 3. nebo vyššího stupně, včetně intrakraniálního a gastrointestinálního krvácení, hematurie a hemotoraxu (viz bod 4.8). U pacientů s hematologickými malignitami docházelo ke krvácivým příhodám jakéhokoli stupně, včetně purpury a petechie. Mechanismus krvácivých příhod dosud není zcela jasný.

U pacientů podstupujících antiagregační nebo antikoagulační léčbu může přípravek BRUKINSA zvyšovat riziko krvácení a známky krvácení je proto u nich nutno sledovat. Úprava dávky dle doporučení může být nutná při výskytu nežádoucích účinků třídy 3 nebo vyšší (viz bod 4.2). Současně s přípravkem BRUKINSA nemá být podáván Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K. U pacientů je nutno sledovat známky a příznaky krvácení a sledovat celkový krevní obraz. Zvažte rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační léčby při podávání společně s přípravkem BRUKINSA. Zvažte poměr přínosů a rizik vysazení zanubrutinibu na 3 až 7 dnů před operací a po operaci v závislosti na typu operace a riziku krvácení.

## Infekce

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly fatální a nefatální infekce (včetně bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí nebo sepse) a oportunní infekce (např. herpetické virové infekce, kryptokokové infekce, aspergilóza a pneumocystóza). U pacientů se vyskytly infekce 3. nebo vyššího stupně (viz bod 4.8). Nejčastější infekcí 3. nebo vyššího stupně byla pneumonie. Vyskytly se rovněž infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV). Před začátkem léčby přípravkem BRUKINSA je nutné u pacientů zjistit výskyt HBV. U pacientů, u kterých byl test na HBV pozitivní nebo u kterých je pozitivní sérologie hepatitidy B se před začátkem léčby doporučuje konzultace s lékařem specializovaným na onemocnění jater. Pacienty je nutné sledovat a zajistit zdravotní standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B. Zvažte možnosti profylaxe podle standardní péče u pacientů s vyšším rizikem infekce. Sledujte u pacientů případné známky a příznaky infekce a poskytněte jim příslušnou léčbu.

## Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem BRUKINSA byl na základě laboratorních měření hlášen výskyt cytopenií 3. nebo 4. stupně, včetně neutropenie, trombocytopenie a anemie (viz bod 4.8). Během léčby sledujte jednou měsíčně celkový krevní obraz (viz bod 4.2).

## Druhé primární malignity

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA se vyskytly druhé primární malignity, včetně nekožního karcinomu. Nejčastějšími druhými primárními malignitami byly karcinomy kůže (bazocelulární karcinom a dlaždicobuněčný karcinom kůže). Doporučte pacientům, aby používali ochranu před sluncem.

## Fibrilace síní a flutter

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem BRUKINSA, zejména u pacientů s rizikovými faktory srdečních komplikací, hypertenzí a akutními infekcemi a u starších pacientů (≥ 65 let), se vyskytla fibrilace síní a flutter síní. Sledujte známky a příznaky fibrilace síní a flutteru síní a poskytněte pacientům léčbu podle potřeby.

## Syndrom nádorového rozpadu

Při léčbě zanubrutinibem v monoterapii byl vzácně hlášen syndrom nádorového rozpadu, zejména u pacientů, kteří byli léčeni pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). Zhodnoťte relevantní rizika (např. vysokou nádorovou zátěž nebo hladinu kyseliny močové v krvi) a přijměte příslušná opatření. Pacienty pečlivě sledujte a podle potřeby léčete.

## Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání přípravku BRUKINSA používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

#### Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Zanubrutinib je primárně metabolizován enzymem 3A cytochromu P450 (CYP3A).

#### Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu

Souběžné užívání přípravku BRUKINSA a léčivých přípravků silně nebo středně silně inhibujících CYP3A může zvyšovat expozici zanubrutinibu.

#### Silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání více dávek itrakonazolu (silný inhibitor CYP3A) zvyšovalo u zdravých dobrovolníků  $C_{max}$  zanubrutinibu 2,6násobně a AUC 3,8násobně. Souběžné podávání více dávek silných inhibitorů CYP3A, vorikonazolu a klarithromycinu, vedlo u pacientů s malignitami B-buněk ke zvýšení expozic zanubrutinibu 3,30násobně resp. 1,92násobně pro dávkově normalizovanou  $AUC_{0-24h}$  a 3,29násobně resp. 2,01násobně pro dávkově normalizovanou  $C_{max}$ .

Pokud je nutné užívat silné inhibitory CYP3A (např. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), snižte po dobu užívání inhibitoru dávku přípravku BRUKINSA na 80 mg (jedna tobolka). Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

#### Středně silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání více dávek středně silných inhibitorů CYP3A, flukonazolu a diltiazemu, vedlo u pacientů s malignitami B-buněk ke zvýšení expozic zanubrutinibu 1,88násobně resp. 1,62násobně pro dávkově normalizovanou  $AUC_{0-24h}$  a 1,81násobně resp. 1,62násobně pro dávkově normalizovanou  $C_{max}$ .

Pokud je nutné užívat středně silné inhibitory CYP3A (např. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džus, sevillské pomeranče), snižte po dobu užívání inhibitoru dávku přípravku BRUKINSA na 160 mg (dvě tobolky). Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky (viz bod 4.2).

#### Mírné inhibitory CYP3A

Simulace při užití nalačno naznačují, že mírné inhibitory CYP3A (např. cyklosporin a fluvoxamin) mohou zvyšovat AUC zanubrutinibu <1,5násobně. Při užívání v kombinaci s mírnými inhibitory není vyžadována úprava dávky. Pečlivě sledujte pacienta z hlediska toxicity a podle potřeby se řiďte doporučením pro úpravu dávky.

Při užívání přípravku BRUKINSA je nutné konzumovat grapefruity a sevillské pomeranče s opatrností, neboť obsahují středně silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.2).

### Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu

Souběžné používání zanubrutinibu a silných nebo středně silných induktorů CYP3A může snižovat plazmatické koncentrace zanubrutinibu.

#### Induktory CYP3A

Souběžné podávání více dávek rifampicinu (silný induktor CYP3A) snižovalo u zdravých subjektů  $C_{\max}$  zanubrutinibu o 92 % a AUC o 93 %. Přípravek BRUKINSA nemá být užíván souběžně se silnými induktory CYP3A (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, třezalka tečkovaná) a středně silnými induktory CYP3A (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) (viz bod 4.2). Souběžné podávání více dávek rifabutinu (středně silný induktor CYP3A) snižovalo u zdravých subjektů  $C_{\max}$  zanubrutinibu o 48 % a AUC o 44 %. Mírné induktory CYP3A je možné s opatrností užívat během léčby přípravkem BRUKINSA.

#### Látky snižující hladinu žaludeční kyseliny

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanubrutinibu při souběžném podávání s látkami snižujícími hladinu žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisty receptoru H2).

#### Látky, jejichž plazmatické koncentrace se mohou vlivem zanubrutinibu měnit.

Zanubrutinib je mírný induktor CYP3A a CYP2C19. Souběžné užívání zanubrutinibu může snižovat plazmatické koncentrace těchto substrátů léčivých přípravků.

#### Substráty CYP3A

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo  $C_{\max}$  midazolamu (substrátu CYP3A) o 30 % a AUC o 47 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP3A (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, fentanyl, pimozid, quinidin, sirolimus a tacrolimus) je nutno užívat s opatrností, protože zanubrutinib může snižovat plazmatické expozice těchto léčivých přípravků.

#### Substráty CYP2C19

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo  $C_{\max}$  omeprazolu (substrátu CYP2C19) o 20 % a AUC o 36 %. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou metabolizovány CYP2C19 (např. S-mefenytoin) je nutno užívat s opatrností, protože zanubrutinib může snižovat plazmatické expozice těchto léčivých přípravků.

#### Jiné substráty CYP

Při souběžném podávání se zanubrutinibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice S-warfarinu (substrátu CYP2C9).

#### Souběžné podávání s transportními substráty/inhibitory

Souběžné podávání více dávek zanubrutinibu snižovalo  $C_{\max}$  digoxinu (substrátu P-gp) o 34 % a AUC o 11 %. Při souběžném podávání se zanubrutinibem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice rosuvastatinu (substrát BCRP).

Při souběžném podávání perorálních P-gp substrátů s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin) je nutná opatrnost, protože zanubrutinib může zvyšovat jejich koncentrace.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Na základě nálezů u zvířat může BRUKINSA při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu (viz bod 5.3). Ženy se během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání přípravku BRUKINSA a po dobu do jednoho měsíce po ukončení terapie používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda zanubrutinib může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. U žen ve fertilním věku se před zahájením léčby doporučuje provést těhotenský test

### Těhotenství

Přípravek BRUKINSA se nemá během těhotenství používat. Údaje o podávání přípravku BRUKINSA těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Kojení

Není známo, zda se zanubrutinib nebo jeho metabolity uvolňují do mateřského mléka, nebyly prováděny žádné neklinické studie. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Brukina přerušeno.

### Plodnost

Nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů, avšak byly zaznamenány morfologické abnormality ve spermatu a vyšší postimplantační ztráty při dávce 300 mg/kg/den (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BRUKINSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U některých pacientů užívajících přípravek BRUKINSA byla hlášena únava, závratě a astenie, což je nutno vzít v úvahu při hodnocení schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

#### *Zanubrutinib v monoterapii*

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20$  %) léčby zanubrutinibem v monoterapii byly infekce horních cest dýchacích<sup>§</sup> (36 %), podlitiny<sup>§</sup> (32 %), krvácení/hematom<sup>§</sup> (30 %), neutropenie<sup>§</sup> (30 %), muskuloskeletální bolest<sup>§</sup> (27 %), vyrážka<sup>§</sup> (25 %), pneumonie<sup>§</sup> (24 %), průjem (21 %) a kašel<sup>§</sup> (21 %) (tabulka 3).

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího ( $> 3$  %) léčby zanubrutinibem v monoterapii byly neutropenie<sup>§</sup> (21 %), pneumonie<sup>§</sup> (14 %), hypertenze (8 %), trombocytopenie<sup>§</sup> (6 %), anemie (6 %) a krvácení/hematom<sup>§</sup> (4 %).

Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 4,8 % pacientů z 1 550 pacientů léčených zanubrutinibem. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k ukončení léčby, byla pneumonie<sup>§</sup> (2,6 %). U 5,0 % pacientů došlo k nežádoucímu účinku, který vedl ke snížení dávky.



## Zanubrutinib v kombinaci s obinutuzumabem

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) léčby zanubrutinibem v kombinaci s obinutuzumabem byly trombocytopenie<sup>§</sup> (37 %), neutropenie<sup>§</sup> (31 %) a únava<sup>§</sup> (27 %) (tabulka 4).

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky stupně 3 nebo vyššího ( $> 3\%$ ) léčby zanubrutinibem v kombinaci s obinutuzumabem byly neutropenie<sup>§</sup> (25 %), trombocytopenie<sup>§</sup> (16 %), pneumonie<sup>§</sup> (15 %) a anemie (5 %).

Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 4,9 % pacientů ze 143 pacientů léčených zanubrutinibem v kombinaci s obinutuzumabem. Nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k ukončení léčby, byla pneumonie<sup>§</sup> (4,2 %). U 7,0 % pacientů došlo k nežádoucímu účinku, který vedl ke snížení dávky.

Snížené trombocyty<sup>†</sup> (na základě laboratorních hodnot) byly pozorovány u 65 % (všechny stupně) a 12 % (3. nebo 4. stupeň) pacientů, kterým byl podáván zanubrutinib v kombinaci s obinutuzumabem, ve srovnání se 43 % (všechny stupně) a 11 % (3. nebo 4. stupeň) pacientů, kterým byl podáván obinutuzumab. Snížené trombocyty byly hlášeny pro všechny stupně u 39 % pacientů a pro 3. nebo 4. stupeň u 7,8 %, kterým byl podáván zanubrutinib v monoterapii.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil je založen na souhrnných údajích od 1 550 pacientů s malignitami B-buněk, včetně pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (n = 938), Waldenströmovou makroglobulinémií (n = 249), lymfomem z plášťových buněk (n = 140), lymfomem marginální zóny (n = 93), folikulárním lymfomem (n = 59) a dalšími malignitami B-buněk (n = 71), léčených přípravkem BRUKINSA v rámci klinických studií se střední dobou expozice 34,41 měsíce.

Bezpečnostní profil zanubrutinibu v kombinaci s obinutuzumabem je založen na údajích od 143 pacientů s FL léčených přípravkem BRUKINSA v kombinaci s obinutuzumabem ve studii ROSEWOOD se střední dobou expozice 12,35 měsíce.

Nežádoucí účinky u pacientů léčených pro malignity B-buněk přípravkem BRUKINSA v monoterapii jsou uvedeny v tabulce 3 a v kombinaci s obinutuzumabem v tabulce 4 podle třídy orgánových systémů a skupiny frekvence výskytu. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí podle závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky zanubrutinibu v monoterapii hlášené v klinických studiích u pacientů s malignitami B-buněk (n = 1 550)**

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Termíny podle MedDRA	Všechny stupně* (%)	3. stupeň nebo vyšší (%)
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích <sup>§</sup>	Velmi časté (36)	2
	Pneumonie <sup>§ #</sup>	Velmi časté (24)	14
	Pneumonie	Velmi časté (15)	8
	Infekce dolních cest dýchacích	Časté (5)	< 1
	Infekce močových cest	Velmi časté (14)	2
	Bronchitida	Časté (4)	< 1
	Reaktivace hepatitidy B	Méně časté (< 1)	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie <sup>§</sup>	Velmi časté (30)	21
	Febrilní neutropenie	Časté (2)	2

	Trombocytopenie <sup>§</sup>	Velmi časté (18)	6
	Anemie <sup>§</sup>	Velmi časté (16)	6
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrat <sup>§</sup>	Velmi časté (12)	< 1
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní a flutter	Časté (5)	2
<b>Cévní poruchy</b>	Podlitiny <sup>§</sup>	Velmi časté (32)	< 1
	Zhmožděniny	Velmi časté (20)	0
	Petechie	Časté (7)	< 1
	Purpura	Časté (5)	< 1
	Ekchymóza	Časté (3)	< 1
	Krvácení/hematom <sup>§</sup> #	Velmi časté (30)	3
	Hematurie	Velmi časté (11)	< 1
	Epistaxe	Časté (8)	< 1
	Gastrointestinální krvácení	Méně časté (< 1)	< 1
	Hypertenze <sup>§</sup>	Velmi časté (17)	8
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Velmi časté (21)	2
	Zácpa	Velmi časté (14)	< 1
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>§</sup>	Velmi časté (25)	< 1
	Pruritus	Časté (8)	< 1
	Generalizovaná exfoliativní dermatitida	Není známo	Není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>§</sup>	Velmi časté (27)	2
	Artralgie	Velmi časté (15)	< 1
	Bolest zad	Velmi časté (12)	< 1
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava <sup>§</sup>	Velmi časté (18)	1
	Únava	Velmi časté (14)	1
	Astenie	Časté (4)	< 1
	Periferní edém	Časté (9)	< 1
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel <sup>§</sup>	Velmi časté (21)	< 1
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Syndrom nádorového rozpadu <sup>§#</sup>	Méně časté (<1)	< 1
<b>Vyšetření<sup>†</sup></b>	Snížený počet neutrofilů <sup>†±</sup>	Velmi časté (52)	22
	Snížený počet destiček <sup>†±</sup>	Velmi časté (39)	8
	Snížený hemoglobin <sup>†±</sup>	Velmi časté (26)	4

\* Stupně byly vyhodnoceny podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody amerického Národního institutu pro zhoubné nádory (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) verze 4.03.

† Na základě laboratorních měření

± Procentuální hodnoty jsou založeny na počtu pacientů, u nichž je dostupné výchozí vyšetření a nejméně jedno vyšetření po výchozím

§ Zahrnuje několik termínů pro nežádoucí účinky

# Zahrnuje příhody s fatálním následkem.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky zanubrutinibu v kombinaci s obinutuzumabem hlášené ve studii ROSEWOOD (BGB-3111-212) u pacientů s folikulárním lymfomem (n = 143)**

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Termíny podle MedDRA		
		Všechny stupně* (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce horních cest dýchacích <sup>§</sup>	Velmi časté (14)	< 1
	Pneumonie <sup>§#</sup>	Velmi časté (20)	15
	Pneumonie	Velmi časté (13)	11
	Infekce dolních cest dýchacích	Časté (4)	< 1

	Infekce močových cest <sup>§</sup>	Časté (10)	2
	Bronchitida	Časté (2)	0
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Trombocytopenie <sup>§</sup>	Velmi časté (37)	16
	Neutropenie <sup>§</sup>	Velmi časté (31)	25
	Anemie <sup>§</sup>	Velmi časté (12)	5
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrat <sup>§</sup>	Časté (4)	0
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní a flutter <sup>§</sup>	Časté (3)	1
<b>Cévní poruchy</b>	Krvácení/hematom <sup>§</sup>	Velmi časté (16)	< 1
	Epistaxe	Časté (5)	0
	Hematurie	Časté (< 1)	0
	Zhmoždění <sup>§</sup>	Velmi časté (15)	0
	Kontuze	Velmi časté (8)	0
	Petechie	Časté (6)	0
	Purpura	Časté (2)	0
	Ekchymóza	Časté (1)	0
	Hypertenze <sup>§</sup>	Časté (4)	< 1
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Velmi časté (19)	3
	Zácpa	Velmi časté (13)	0
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>§</sup>	Velmi časté (10)	0
	Pruritus	Časté (7)	0
	Generalizovaná exfoliativní dermatitida	Není známo	Není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>§</sup>	Velmi časté (18)	2
	Bolest zad	Velmi časté (11)	< 1
	Artralgie	Časté (4)	0
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava <sup>§</sup>	Velmi časté (27)	1
	Únava	Velmi časté (15)	0
	Astenie	Časté (12)	< 1
	Periferní otok	Časté (2)	0
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel <sup>§</sup>	Velmi časté (13)	0
<b>Vyšetření<sup>†±</sup></b>	Snížené trombocyty <sup>†±</sup>	Velmi časté (65)	12
	Snížený počet neutrofilů <sup>†±</sup>	Velmi časté (48)	18
	Snížený hemoglobin <sup>†±</sup>	Velmi časté (31)	< 1

\* Stupně byly vyhodnoceny podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody amerického Národního institutu pro zhoubné nádory (NCI-CTCAE verze 5.0.).

† Na základě laboratorních měření.

§ Zahnuje několik termínů pro nežádoucí účinky.

# Zahnuje příhody s fatálním následkem.

± Procentuální hodnoty jsou založeny na počtu pacientů, u nichž je dostupné výchozí vyšetření a nejméně jedno vyšetření po výchozím.

### Další zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Z 1 550 pacientů léčených přípravkem BRUKINSA v monoterapii bylo 61,3 % pacientů ve věku 65 let nebo starších. Výskyt nežádoucích příhod 3. nebo vyššího stupně byl poněkud vyšší u starších pacientů léčených zanubrutinibem (u 69,6 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 62,7 % pacientů ve věku < 65 let). Žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti nebyly pozorovány mezi pacienty ≥ 65 let a pacienty mladšími.

Ze 143 pacientů léčených přípravkem BRUKINSA v kombinaci s obinutuzumabem bylo 42,0 % pacientů ve věku 65 let nebo starších. Výskyt nežádoucích příhod 3. nebo vyššího stupně byl poněkud vyšší u starších pacientů léčených zanubrutinibem v kombinaci s obinutuzumabem (u 70,0 % pacientů ve věku  $\geq$  65 let oproti 62,7 % pacientů ve věku  $<$  65 let). Žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti nebyly pozorovány mezi pacienty  $\geq$  65 let a pacienty mladšími.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).\*

## **4.9 Předávkování**

Pro přípravek BRUKINSA neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienty, u nichž dojde k předávkování, je nutno bedlivě sledovat a poskytnout jim příslušnou podpůrnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, ATC kód: L01EL03.

#### Mechanismus účinku

Zanubrutinib je inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK). Zanubrutinib vytváří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem v aktivním místě BTK, což vede k inhibici aktivity BTK. BTK je signalizační molekula drah B-buněčných receptorů antigenů (BCR) a cytokinových receptorů. V B-buňkách vede signalizace BTK k aktivaci drah nezbytných k proliferaci B-buněk, jejich transportu, chemotaxi a adhezi.

#### Farmakodynamické účinky

##### Obsazenost BTK v PBMC a biopsiích lymfatických uzlin

U pacientů s malignitami B-buněk byla při celkové denní dávce 320 mg udržována ustálená střední hodnota obsazenosti BTK v mononukleárních buňkách periferní krve na 100 % po dobu 24 hodin. Ustálená hodnota střední obsazenosti BTK v lymfatických uzlinách byla po doporučené dávce 94 % až 100 %.

##### Účinek na interval QT/QTc a srdeční elektrofyzilogii

Při doporučených dávkách (320 mg jednou denně nebo 160 mg dvakrát denně) nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní účinky na interval QTc. Při podání jedné dávky představující 1,5násobek maximální doporučené dávky (480 mg) zanubrutinib neprodloužil interval QT v jakémkoli klinicky relevantním rozsahu (tj.  $\geq$  10 ms).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*Pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM)*

Bezpečnost a účinnost přípravku BRUKINSA při léčbě WM byly hodnoceny v randomizované, nezasklené, multicentrické klinické studii porovnávající zanubrutinib a ibrutinib (Studie ASPEN, BGB-3111-302) u pacientů dosud neléčených inhibitorem BTK. Způsobili pacienti byli ve věku nejméně 18 let s klinickou a definitivní histologickou diagnózou relabující/refrakterní WM nebo bez předchozí léčby, pokud pro ně jejich ošetřující lékař nepokládal za vhodnou standardní chemoimunoterapii. Pacienti museli splnit alespoň jedno kritérium pro léčbu podle kritérií konsenzuálního panelu sedmého Mezinárodního semináře k Waldenströmově makroglobulinemii (IWWM) a mít měřitelné onemocnění, definované hladinou IgM v séru > 0,5 g/dl. Pacienti s mutací MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>) byli zařazeni do kohorty 1 (N = 201) a randomizováni v poměru 1:1 pro užívání buď zanubrutinibu v dávce 160 mg dvakrát denně (rameno A) nebo ibrutinibu v dávce 420 mg jednou denně (rameno B) až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Subjekty, u nichž bylo zjištěno, že mají divoký typ MYD88 (MYD88<sup>WT</sup>) na základě sekvenování genů (který se podle odhadu vyskytoval u přibližně 10 % zařazených subjektů), byly zařazeny do kohorty 2 (N = 28) a dostávaly zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně ve třetím, nerandomizovaném, ramenu studie (rameno C).

V kohortě 1 (MYD88<sup>MUT</sup>) byl střední věk 70 let (v rozmezí 38 až 90 let), celkem 71 % pacientů ve věku > 65 let bylo léčeno ibrutinibem a 60 % zanubrutinibem. Celkem 33 % pacientů v rameni s zanubrutinibem a 22 % pacientů v rameni s ibrutinibem bylo ve věku > 75 let. Muži tvořili 67 % i a běloši 91 %. Při zahájení studie mělo 44 % pacientů v rameni s ibrutinibem a 46 % pacientů v rameni se zanubrutinibem vysokou hodnotu podle mezinárodního prognostického skórovacího systému (International Prognostic Scoring System, IPSS). Sto šedesát čtyři pacienti měli relabující nebo refrakterní onemocnění; střední počet předchozích terapií byl 1 (v rozsahu 1 až 8).

Měřítkem primárního parametru byla míra úplné odpovědi (Complete Response, CR) nebo velmi dobré částečné odpovědi (Very Good Partial Response, VGPR), na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí (IRC) s adaptací kritérií odpovědi aktualizovaných na šestém IWWM. Sekundární cílové parametry pro kohortu 1 zahrnují míru významné odpovědi (major response rate, MRR), trvání odpovědi, míru CR nebo VGPR stanovenou zkoušejícím, a přežití bez progresse (progression-free survival ,PFS).

Testování nadřazenosti primárního cílového parametru míry VGPR nebo CR vyžadovalo testování v sadě relabující/refrakterní analýzy před testováním v sadě analýzy ITT. Medián následného sledování byl 19,4 měsíců.

U relabujících / refrakterních pacientů bylo dosaženo odpovědi VGPR nebo CR u 19,8 % a 28,9 % v rameni s ibrutinibem, respektive zanubrutinibem. Primární cílový parametr účinnosti nebyl v sadě relabující/refrakterní analýzy významný (2stranný p = 0,1160). Tabulka 5 shrnuje odpovědi hodnocené IRC pro relabující/refrakterní a ITT sadu analýzy. Odpovědi byly pozorovány v rámci podskupin se zanubrutinibem, včetně pacientů MYD88<sup>WT</sup> (kohorta 2) u nichž byla míra odpovědi VGPR nebo CR 26,9 % a MRR 50 %.

**Tabulka 5: Primární analýza odpovědi onemocnění podle nezávislé hodnotící komise (studie ASPEN)**

Kategorie odpovědi	Relabující/refrakterní		ITT	
	Ibrutinib n = 81	Zanubrutinib n = 83	Ibrutinib n = 99	Zanubrutinib n = 102
Střední doba následného sledování, měsíce (rozsah)	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)
Míra VGPR nebo CR, n (%)	<b>16 (19,8)</b>	<b>24 (28,9)</b>	<b>19 (19,2)</b>	<b>29 (28,4)</b>
95% CI <sup>a</sup>	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Rozdíl rizik (%) <sup>b</sup>	10,7		10,2	
95% CI <sup>a</sup>	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	

Kategorie odpovědi	Relabující/refrakterní		ITT	
	Ibrutinib n = 81	Zanubrutinib n = 83	Ibrutinib n = 99	Zanubrutinib n = 102
p-hodnota <sup>c</sup>	0,1160			
<b>MRR (PR nebo lepší), n (%)</b>	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI <sup>a</sup>	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Rozdíl rizik (%) <sup>b</sup>	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
<b>Trvání významné odpovědi</b>				
Míra odpovědi bez příhod v % (95% CI) <sup>d</sup> 18 měsíců	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Procenta jsou založena na n.

<sup>a</sup> 2stranný Clopper-Pearsonův 95% interval spolehlivosti.

<sup>b</sup> Společný rozdíl rizika podle Mantel-Haenszelovy metody s 95% intervalem spolehlivosti vypočítaný pomocí normální aproximace a standardní chyby podle Sato se stratifikací s použitím stratifikačních faktorů podle IRT (strata CXCR4 WT a UNK jsou kombinovány) a věkové skupiny ( $\leq 65$  a  $> 65$  let). Ibrutinib je referenční skupina.

<sup>c</sup> Na základě CMH testu stratifikovaného s použitím stratifikačních faktorů podle IRT (strata CXCR4 WT a UNK jsou kombinovány) a věkové skupiny ( $\leq 65$  a  $> 65$  let)

<sup>d</sup> Míry odpovědi bez příhod jsou odhadnuty podle metody Kaplan-Meier s 95% CI s použitím Greenwoodova vzorce

Při dodatečném následném sledování ve studii po 30 měsících byla míra odpovědi bez progresu a bez příhod podle hodnocení zkoušejícího 77,6 % proti 84,9 % za 30 měsíců (ibrutinib vs. zanubrutinib) s odhadovaným celkovým poměrem rizika 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

#### *Pacienti s lymfomem marginální zóny (MZL)*

Účinnost zanubrutinibu byla hodnocena v otevřeném, multicentrickém, jednoramenném klinickém hodnocení fáze 2 u 68 pacientů s MZL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu na bázi protilátky anti-CD20 (studie MAGNOLIA, BGB-3111-214). Dvacet šest (38,2 %) pacientů mělo extranodální MZL, 26 (38,2 %) nodální MZL, 12 (17,6 %) splenický MZL a u 4 (6 %) pacientů byl subtyp neznámý. Zanubrutinib byl podáván perorálně v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Střední věk pacientů byl 70 let (v rozmezí 37 až 95 let) a 53 % tvořili muži. Medián doby od prvotní diagnózy byl 61,5 měsíce (v rozpětí 2,0 až 353,6 měsíce). Medián počtu předchozích terapií byl 2 (v rozsahu 1 až 6), přičemž 27,9 % pacientů mělo 3 nebo více linií systémové léčby; 98,5 % (n = 67) pacientů v minulosti dostalo chemoterapii na bázi rituximabu a 85,3 % (n = 58) pacientů bylo v minulosti léčeno alkylačními látkami; 5,9 % pacientů (n = 4) v minulosti dostalo transplantaci kmenových buněk. Šedesát tři (92,6 %) pacientů mělo výchozí výkonnostní stav 0 nebo 1 podle kritérií *Východní* skupiny pro spolupráci v onkologii (ECOG). Dvacet dva (32,4 %) pacienti měli při zahájení studie refrakterní onemocnění.

Odpověď nádoru odpovídala lugské klasifikaci z roku 2014 a primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi na základě posouzení nezávislou hodnotící komisí (IRC) (tabulka 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pacientů s MZL podle nezávislé hodnotící komise (studie MAGNOLIA)**

	Studie BGB-3111-214 (n = 66) <sup>a</sup>
ORR (95% CI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Střední DoR v měsících (95% CI)	NE (25,0; NE)
DOR míra odpovědi bez příhod <sup>b</sup> za 24 měsíců, % (95% CI)	72,9 (54,4; 84,9)

	<b>Studie BGB-3111-214</b> <b>(n = 66)<sup>a</sup></b>
Medián následného sledování ve studii v měsících (min, max)	28,04 (1,64; 32,89)

a U dvou pacientů ve studii BGB-3111-214 nebylo možné hodnotit účinnost z důvodu centrálně potvrzené transformace MZL na difuzní velkobuněčný B-lymfom.

b Míry odpovědi bez příhod jsou odhadnuty podle Kaplanovy-Meierovy metody s 95% CI s použitím Greenwoodova vzorce. ORR: ceková míra odpovědi, CR: úplná odpověď, PR: částečná odpověď, DoR: trvání odpovědi, CI: interval spolehlivosti, NE: nehodnotitelné

Ve studii BGB-3111-214 byl medián doby do odpovědi 2,79 měsíce (v rozmezí 1,7 až 11,1 měsíce). Po mediánu doby následného sledování ve studii 28,04 měsíce (v rozmezí 1,64 až 32,89 měsíce) nebylo mediánu trvání odpovědi (DOR) dle hodnocení IRC dosaženo (95% CI 25,0 měsíce až NE) a odhadovalo se, že celkem 72,9 % (95% CI 54,4 až 84,9) pacientů s léčebnou odpovědí bylo bez příhod za 24 měsíců po počáteční odpovědi.

Celkové míry odpovědi u tří subtypů MZL byly podobné (extranodální, nodální a splenický).

#### *Pacienti s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)*

Účinnost přípravku BRUKINSA u pacientů s CLL byla hodnocena ve dvou randomizovaných kontrolovaných studiích.

*Studie SEQUOIA (BGB-3111-304): Mezinárodní otevřená randomizovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib s bendamustinem plus rituximabem (BR) u pacientů s dosud neléčenou CLL.*

Studie SEQUOIA (BGB-3111-304) je randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib v monoterapii s bendamustinem v kombinaci s rituximabem u 479 pacientů s dosud neléčenou CLL bez delece 17p (del(17p)) (ramena A a B; kohorta 1). Rameno C (kohorta 2) je multicentrická, jednoramenná studie zanubrutinibu v monoterapii u 110 pacientů s dosud neléčenou CLL s centrálně potvrzenou del(17p).

Obě kohorty zahrnovaly pacienty ve věku 65 let nebo starší a také pacienty ve věku 18 až 65 let, kteří nebyli vhodní pro chemoimunoterapii fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR).

Obecně byly demografické a výchozí charakteristiky mezi ramenem A (zanubrutinib) a ramenem B (BR) kohorty 1 vyvážené. V obou ramenech byl střední věk 70,0 let, s mírně vyšším podílem pacientů  $\geq 75$  let (26,1 %) v ramenu A ve srovnání s ramenem B (22,3 %) a mírně nižším podílem pacientů ve věku 65-75 let (55,2 %) v ramenu A ve srovnání s ramenem B (58,4 %). V kohortě 1 mělo 92,7 % pacientů výchozí výkonnostní stav podle ECOG 0 nebo 1 (93,7 % v ramenu A a 91,6 % v ramenu B). V kohortě 2 (rameno C se zanubrutinibem) mělo 87,3 % pacientů výchozí výkonnostní stav podle ECOG 0 nebo 1.

Obecně byly také podobné demografické a výchozí charakteristiky v ramenu A (zanubrutinib) v kohortě 1 a ramenu C (zanubrutinib) v kohortě 2.

V kohortě 1 byla randomizace stratifikována podle věku ( $< 65$  let oproti  $\geq 65$  let), Binetova stadia (C oproti A nebo B), mutačního stavu variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinového genu (IGHV) (mutovaný oproti nemutovaný) a geografické oblasti (Severní Amerika oproti Evropě oproti Asii a Tichomoří). Celkem bylo randomizováno 479 pacientů (soubor analýzy léčebného záměru [ITT]), 241 do kontinuální léčby zanubrutinibem v monoterapii a 238 až do 6 cyklů léčby bendamustinem a rituximabem (BR).

V kohortě 1 dostávali pacienti v ramenu A zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. V ramenu B pacienti dostávali bendamustin v dávce 90 mg/m<sup>2</sup>/den první 2 dny každého cyklu po dobu 6 cyklů a rituximab v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> pro cyklus 1 a v dávce 500 mg/m<sup>2</sup> pro cykly 2 až 6. Každý léčebný cyklus sestával přibližně ze 28 dnů.

V kohortě 2 (rameno C) dostávali pacienti zanubrutinib v dávce 160 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pro kohortu 1 bylo primárním cílovým parametrem přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou centrální hodnotící komisí (IRC). Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkovou míru odpovědi na základě hodnocení IRC.

V kohortě 1 byla střední doba sledování PFS 25,0 měsíců (rozmezí: 0,0 až 41,4). Míra PFS po 24 měsících byla 85,5 % (95% CI: 80,1; 89,6) pro zanubrutinib a 69,5 % (95% CI: 62,4; 75,5) pro BR. V kohortě 2 byla střední doba sledování PFS 27,9 měsíce (rozmezí: 1,0 až 38,8) a míra PFS po 24 měsících 88,9 % (95% CI: 81,3; 93,6). Celková míra odpovědi (ORR) hodnocená IRC v kohortě 2 byla 90,0 % (95% CI: 82,8; 94,9). Medián doby do částečné nebo lepší odpovědi hodnocený IRC byl v ramenu se zanubrutinibem 2,89 měsíce (rozmezí: 1,8; 14,2) v kohortě 1 a 2,86 měsíce (rozmezí: 1,9; 13,9) v kohortě 2.

Výsledky účinnosti pro kohortu 1 jsou uvedeny v tabulce 7. Kaplanovy-Meierovy křivky pro PFS pro obě ramena v kohortě 1 jsou uvedeny na obrázku 1.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii SEQUOIA (BGB 3111-304)**

Cílový parametr	Kohorta 1* Pacienti bez del(17p)	
	Zanubrutinib (n = 241)	Bendamustin + rituximab (n = 238)
Přežití bez progresu <sup>†</sup>		
Počet případů, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progrese onemocnění, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Úmrtí, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Medián (95% CI), měsíce <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	33,7 (28,1; NE)
Poměr rizik (95% CI) <sup>b</sup>	0,42 (0,28; 0,63)	
Hodnota p <sup>c</sup>	< 0,0001	
Celková míra odpovědi <sup>†</sup> % (95% CI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Celková míra odpovědi CR + CRi + nPR + PR+PR-L, CR: úplná odpověď, CRi: úplná odpověď s neúplným obnovením krvetvorby, nPR: částečná nodulární odpověď, PR: částečná odpověď, PR-L: částečný odpověď s lymfocytomem CI: interval spolehlivosti, NE: nelze odhadnout, medián doby sledování PFS byl 25,0 měsíců (95% IS: 24,6; 25,2).

\* Soubor analýzy ITT.

<sup>†</sup> Hodnoceno nezávislou centrální hodnotící komisí.

a Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

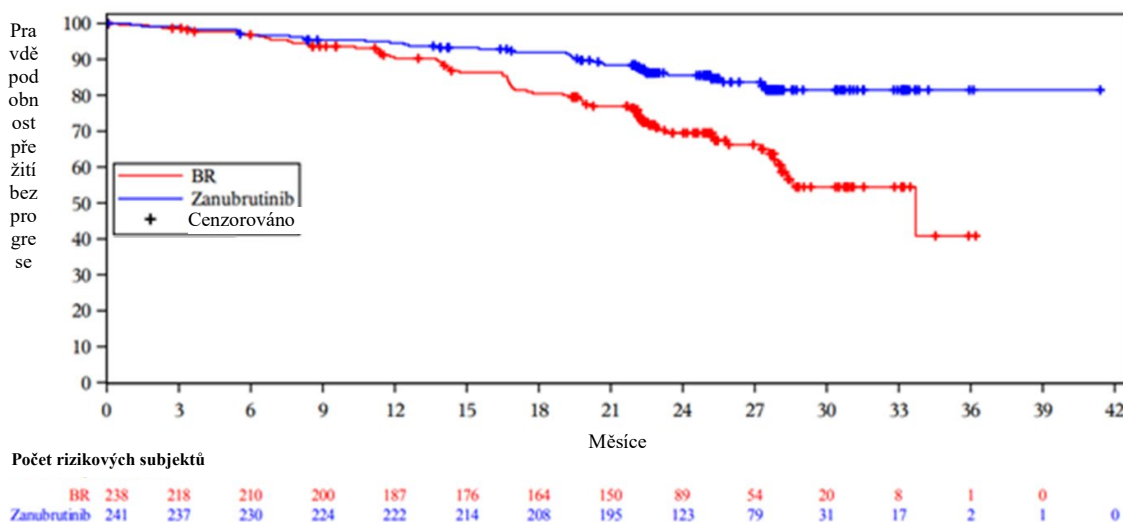
b Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu s bendamustinem + rituximabem jako referenční skupinou.

c Na základě stratifikovaného log-rank testu.

Při aktualizované ad hoc analýze s mediánem sledování 33,5 měsíce pro PFS zůstal PFS hodnocený zkoušejícím konzistentní s primární analýzou s HR 0,33 (95% CI: 0,22 až 0,48, popisné P < 0,0001) v ramenu se zanubrutinibem oproti ramenu s BR. Medián PFS nebyl dosažen u ramena se zanubrutinibem a činil 39,2 měsíce pro rameno s BR. Po 36 měsících od randomizace se odhadovalo, že 83,6 % pacientů léčených zanubrutinibem a 55,1 % pacientů s BR je bez progresu a žije. Při mediánu sledování 35,8 měsíce nebylo u obou ramen dosaženo mediánu OS; odhadovaná míra OS po 36 měsících byla 90,9 % (95% CI: 86,3 až 94,0) v ramenu se zanubrutinibem, resp. 89,5 % (95% CI: 84,2 až 93,1) v ramenu s BR.



**Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnoceného IRC v kohortě 1 studie SEQUOIA (populace ITT)**



*Studie ALPINE (BGB-3111-305): Randomizovaná studie fáze 3 srovnávající zanubrutinib s ibrutinibem u pacientů s relabujícím/refrakterním (R/R) CLL*

Studie ALPINE (BGB-3111-305) je randomizovaná, multicentrická, otevřená, aktivně kontrolovaná studie fáze 3. Do studie bylo zařazeno 652 pacientů s relabujícím nebo refrakterním CLL po alespoň jedné předchozí systémové léčbě. Pacienti byli randomizováni buď k užívání zanubrutinibu v dávce 160 mg perorálně dvakrát denně, nebo ibrutinibu v dávce 420 mg perorálně jednou denně a pokračovali až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Randomizace byla stratifikována podle věku (< 65 let oproti ≥ 65 let), geografické oblasti (Čína oproti jiným oblastem než Čína), refrakterního stavu (ano nebo ne) a stavu mutace del(17p)/TP53 (přítomná nebo nepřítomná).

Obecně byly výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění mezi léčebnými rameny v souboru analýzy ITT a u prvních 415 randomizovaných pacientů vyvážené.

V souboru analýzy ITT byl střední věk 67,0 let v ramenu se zanubrutinibem a 68,0 let v ramenu s ibrutinibem. Většina pacientů v obou ramenech měla výkonnostní stav (PS) podle ECOG 0 nebo 1 (97,9 % v ramenu se zanubrutinibem; 96,0 % v ramenu s ibrutinibem). Podobné demografické a výchozí charakteristiky byly pozorovány u prvních 415 randomizovaných pacientů. Medián počtu předchozích linií systémové terapie je 1,0 v ramenu se zanubrutinibem (rozsah 1 až 6) a 1,0 v ramenu s ibrutinibem (rozsah 1 až 8), jak v souboru analýzy ITT, tak u prvních 415 randomizovaných pacientů.

Pacienti v minulosti léčení inhibitorem BTK byli ze studie 305 vyloučeni a pro zanubrutinib po předchozí léčbě inhibitorem BCL 2 jsou k dispozici omezené údaje.

Z celkového počtu 652 pacientů bylo 327 přiřazeno k léčbě zanubrutinibem v monoterapii, 325 k léčbě ibrutinibem v monoterapii. Hodnocení účinnosti je založeno na předem specifikované průběžné analýze prvních 415 randomizovaných pacientů z ITT populace. Z nich bylo 207 randomizováno k léčbě zanubrutinibem v monoterapii, 208 k léčbě ibrutinibem v monoterapii. Výsledky účinnosti uvádí tabulka 8.

Primárním cílovým parametrem byla celková míra odpovědi (ORR, definovaná jako částečná odpověď nebo lepší).

Při předem specifikované průběžné analýze ORR u prvních 415 randomizovaných pacientů prokázal zanubrutinib neinferioritu (jednostranné  $p < 0,000 1$ ) a superioritu (2stranné  $p = 0,000 6$ ) oproti ibrutinibu pro protokolem specifikovaný primární cílový parametr ORR hodnocený zkoušejícím. Odpověď stanovená IRC také prokázala neinferioritu zanubrutinibu vůči ibrutinibu (jednostranné  $p < 0,000 1$ ). Při závěrečné analýze ORR je ORR hodnocená zkoušejícím nadále vyšší (79,5 % oproti 71,1 %) v ramenu se zanubrutinibem ve srovnání s ramenem s ibrutinibem (popisné  $p = 0,013 3$ ); ORR stanovená IRC byla také významně vyšší v ramenu se zanubrutinibem ve srovnání s ramenem s ibrutinibem, což prokazuje superioritu (80,4 % oproti 72,9 %; 2stranné  $p = 0,026 4$ ).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii ALPINE(závěrečná analýza všech 415 randomizovaných pacientů) podle hodnocení zkoušejícího (primární cílový parametr definovaný v protokolu) a IRC**

Cílový parametr	Hodnoceno zkoušejícím (primární cílový parametr definovaný v protokolu)		Hodnoceno IRC	
	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)	Zanubrutinib (n = 207)	Ibrutinib (n = 208)
Celková míra odpovědi 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)
Míra odpovědi95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Neinferiorita <sup>b</sup>	1stranná hodnota $p < 0,000 1$		1straná hodnota $p < 0,000 1$	
Superiorita <sup>c</sup>	2stranná hodnota $p 0,000 6$		2stranná hodnota $p 0,012 1$	
Délka odpovědi: <sup>d</sup> 12měsíční míra bez příhod % (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)

Celková míra odpovědi CR + CRi + nPR + PR, CR: úplná odpověď, CRi: úplná odpověď s neúplným obnovením krvetvorby, nPR: částečná nodulární odpověď, PR: částečná odpověď, CI: interval spolehlivosti

Střední doba trvání odpovědi hodnocené zkoušejícím nebylo v průběžné analýze dosaženo v ramenu se zanubrutinibem, střední doba sledování ve studii byla 15,31 měsíce (rozsah: 0,1; 23,1) v ramenu se zanubrutinibem a 15,43 měsíce (rozsah: 0,1; 26,0) v ramenu s ibrutinibem.

<sup>§</sup> Testování hypotézy o noninferioritě celkové míře odpovědi ORR v průběžné analýze je založeno na prvních 415 randomizovaných pacientech pouze s 1strannou hladinou významnosti 0,005.

<sup>a</sup> Míra odpovědi: odhadovaný poměr celkové míry odpovědi v ramenu se zanubrutinibem dělený poměrem v ramenu s ibrutinibem.

<sup>b</sup> Stratifikovaný test proti poměru nulové odezvy 0,855 8.

<sup>c</sup> Stratifikovaný Cochranův-Mantelův-Haenszelův test.

<sup>d</sup> Na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Střední doba odpovědi hodnocená zkoušejícím při průběžné analýze ORR u prvních 415 randomizovaných pacientů byla 5,59 měsíce (rozmezí: 2,7; 14,1) v ramenu se zanubrutinibem a 5,65 měsíce (rozmezí: 2,8; 16,7) v ramenu s ibrutinibem. Výsledky hodnocené IRC byly odpovídající (5,55 měsíce oproti 5,63 měsíce ve větvi se zanubrutinibem a ibrutinibem). Při závěrečné analýze ORR u všech 652 randomizovaných pacientů se střední doba odpovědi nezměnila (5,59 měsíce oproti 5,65 měsíce podle hodnocení zkoušejícího a 5,52 měsíce oproti 5,62 měsíce podle hodnocení IRC v ramenu se zanubrutinibem a ibrutinibem).

U pacientů s mutací del(17p) byla u prvních 415 randomizovaných pacientů ORR hodnocená zkoušejícím 83,3 % (95% CI 62,5, 95,3; 20 z 24 pacientů) v ramenu se zanubrutinibem a 53,8 % (95% CI 33,4, 73,4; 14 z 26 pacientů) v ramenu s ibrutinibem. Na základě hodnocení IRC byly ORR 79,2 % (95% CI 57,8, 92,9; 19 z 24 pacientů) v ramenu se zanubrutinibem a 61,5 % (95% CI 40,6, 79,8; 16 z 26 pacientů) v ramenu s ibrutinibem. Při závěrečné analýze ORR u všech 652 randomizovaných pacientů byla ORR hodnocená zkoušejícím 86,7 % (95% CI 73,2, 94,9; 39 ze 45 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu se zanubrutinibem a 56,0 % (95% CI 41,3, 70,0; 28 z 50 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu s ibrutinibem. Na základě hodnocení IRC byly ORR 86,7 % (95% CI 73,2, 94,9; 39 ze 45 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu se zanubrutinibem a 64,0 % (95% CI 49,2, 77,1; 32 z 50 pacientů s mutací del(17p)) v ramenu s ibrutinibem.

V předem specifikovaném čase závěrečné analýzy PFS (datum ukončení sběru údajů 8. srpna 2022) bylo zařazeno celkem 652 pacientů. Medián doby sledování PFS byl 28,1 měsíce podle hodnocení zkoušejícího a 30,7 měsíce podle hodnocení IRC. Na základě hodnocení zkoušejícím i IRC prokázal zanubrutinib superioritu PFS oproti ibrutinibu. Výsledky účinnosti pro PFS jsou uvedeny v tabulce 9 a Kaplanův-Meierův graf pro PFS podle hodnocení IRC je uveden na obrázku 2.

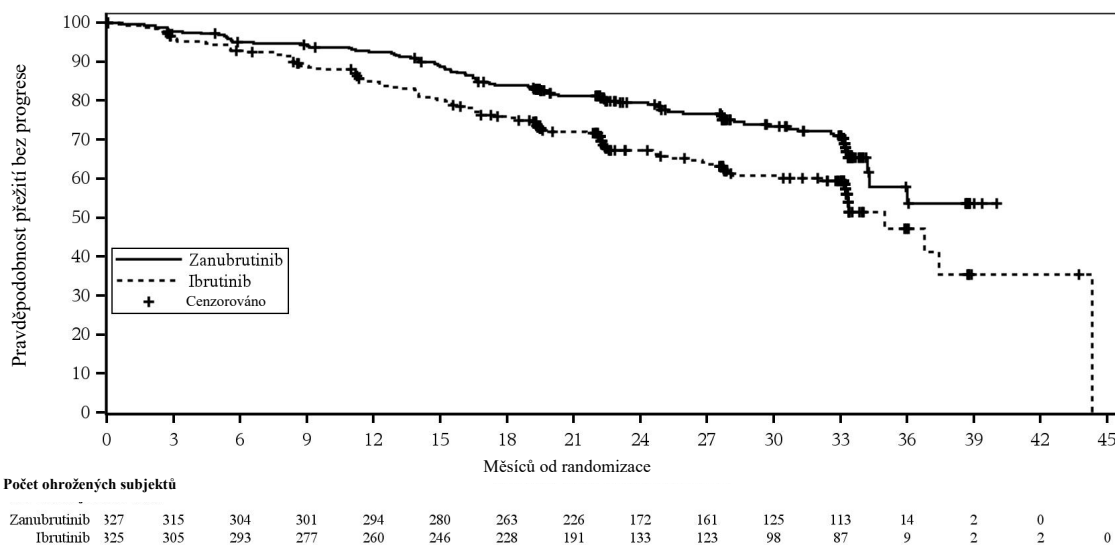
**Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii ALPINE (předem specifikovaná závěrečná analýza PFS u všech 652 randomizovaných pacientů) podle hodnocení zkoušejícího a IRC (datum ukončení sběru údajů 8. srpna 2022 )**

Cílový parametr	Hodnoceno zkoušejícím		Hodnoceno nezávisle	
	Zanubrutinib (n = 327)	Ibrutinib (n = 325)	Zanubrutinib (n = 327)	Ibrutinib (n = 325)
Přežití bez progresse				
Příhody, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Poměr rizik <sup>a</sup> (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2stranná hodnota p <sup>b</sup>	0,0024		0,0024	

<sup>a</sup> Na základě stratifikovaného Coxova regresního modelu s ibrutinibem jako referenční skupinou.

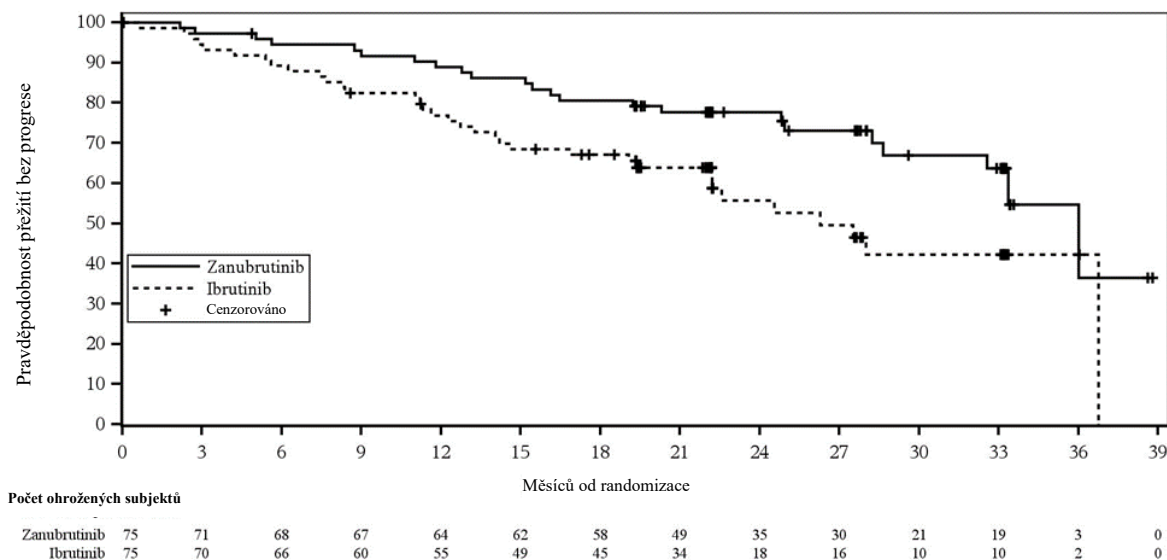
<sup>b</sup> Na základě stratifikovaného log-rank testu.

**Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse podle nezávislého centrálního hodnocení (ITT) (datum ukončení sběru údajů 8. srpna 2022)**



U pacientů s mutací del(17p)/TP53 byl poměr rizik pro přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícího 0,53 (95% CI 0,31; 0,88). Na základě nezávislého přezkumu byl poměr rizik 0,52 (95% CI 0,30; 0,88) (obrázek 3).

**Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu podle nezávislého centrálního hodnocení u pacientů s mutací del(17p) nebo TP53 (ITT) (datum ukončení sběru údajů 8. srpna 2022)**



Při odhadovaném mediánu sledování 32,8 měsíce nebylo dosaženo mediánu celkového přežití v žádném z ramen, přičemž příhoda se objevila u 17 % pacientů.

#### *Pacienti s folikulárním lymfomem (FL)*

Účinnost zanubrutinibu v kombinaci s obinutuzumabem oproti samotnému obinutuzumabu byla hodnocena ve studii ROSEWOOD (BGB-3111-212), randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze 2. Celkově bylo do studie zařazeno 217 pacientů s relabovaným (definováno progresí onemocnění po dokončení poslední terapie) nebo refrakterním (definováno nedosažením CR nebo PR po poslední terapii) folikulárním lymfomem (FL) stupně 1-3a, kteří v minulosti podstoupili alespoň dvě předchozí systémové léčby včetně kombinované terapie protilátkami anti-CD20 s vhodnými alkylačními látkami. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání zanubrutinibu v dávce 160 mg perorálně dvakrát denně, až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, v kombinaci s obinutuzumabem v dávce 1 000 mg podávané intravenózně (rameno A) nebo k samotnému obinutuzumabu (rameno B). Obinutuzumab byl podáván 1., 8. a 15. den prvního cyklu, pak 1. den 2-6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dnů. Pacienti dostávali volitelnou udržovací léčbu obinutuzumabem ve formě jedné infuze každý druhý cyklus, maximálně 20 dávek.

Pacienti randomizovaní do ramene s obinutuzumabem mohli být převedeni na podávání kombinované léčby zanubrutinibem s obinutuzumabem v případě progresivního onemocnění nebo absence odpovědi (definováno stabilním onemocněním jako nejlepší odpovědí) po 12 cyklech.

Randomizace byla stratifikována podle počtu předchozích linií léčby (2 až 3 oproti > 3), refrakternosti na rituximab (ano oproti ne) a geografické oblasti (Čína oproti ostatním zemím).

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly u 217 randomizovaných pacientů celkově vyrovnané mezi ramenem s kombinovanou léčbou se zanubrutinibem a ramenem s obinutuzumabem v monoterapii. Medián věku byl 64 let (rozsah: 31 až 88), 49,8 % byli muži a 64,1 % byli běloši. Většina (97,2 %) pacientů měla výchozí výkonnostní stav 0 nebo 1 podle ECOG.

Při screeningu byla většina pacientů ve stadiu III nebo IV podle klasifikace Ann Arbor (179 pacientů [82,5 %]). Osmdesát osm pacientů (40,6 %) mělo zvětšenou nádorovou masu (definováno jako  $\geq 1$  výchozí cílová léze o průměru  $\geq 5$  cm). Sto dvacet tři pacientů (56,7 %) splňovalo kritéria

francouzské skupiny pro studium folikulárního lymfomu (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, GELF).

Medián počtu přechozích onkologických terapií byl 3 linie (rozsah: 2 až 11 linií). Všechny 217 pacientů podstoupilo  $\geq 2$  předchozí linie léčby, které zahrnovaly léčbu rituximabem (v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií) a 59 z 217 pacientů (27,2 %) podstoupilo  $> 3$  předchozí linie léčby. Z 217 pacientů bylo 114 (52,5 %) refrakterních na rituximab (definováno jako absence odpovědi nebo zhoršení během libovolného předchozího režimu zahrnujícího rituximab [v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií] nebo zhoršení během 6 měsíců po poslední dávce rituximabu v rámci indukční nebo udržovací léčby). Dvanáct (5,5 %) pacientů dostalo v minulosti obinutuzumab.

Z celkového počtu 217 pacientů bylo 145 randomizováno do ramene s kombinovanou léčbou se zanubrutinibem a 72 bylo randomizováno do ramene s obinutuzumabem v monoterapii. Medián doby následného sledování byl 20,21 měsíce v ramenu s kombinovanou léčbou zanubrutinibem a obinutuzumabem a 20,40 měsíce v ramenu s obinutuzumabem v monoterapii. Medián doby trvání expozice zanubrutinibu byl 12,16 měsíce.

Ze 72 pacientů randomizovaných do ramene s obinutuzumabem v monoterapii bylo 35 převedeno na kombinovanou léčbu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla celková míra odpovědi (definovaná jako částečná odpověď nebo úplná odpověď) posuzovaná nezávislou hodnotící komisí za použití Luganské klasifikace pro ne Hodgkinský lymfom (NHL). Hlavní sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání odpovědi (duration of response, DOR), přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (overall survival, OS).

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10 a na obrázku 4.

**Tabulka 10: Výsledky účinnosti podle nezávislé hodnotící komise (populace ITT) (studie ROSEWOOD)**

	<b>Zanubrutinib + obinutuzumab (n = 145) n (%)</b>	<b>Obinutuzumab (n = 72) n (%)</b>
Celková míra odpovědi, n (%) (95% CI <sup>a</sup> )	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
Hodnota p <sup>b</sup>	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
<b>Délka odpovědi (měsíce)</b>		
Medián (95% CI) <sup>c</sup>	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
DOR míra za 12 měsíců (95% CI) <sup>d</sup>	72,8 (62,1; 80,9)	55,1 (34,4; 71,6)
DOR míra za 18 měsíců (95% CI) <sup>d</sup>	69,3 (57,8; 78,2)	41,9 (22,6; 60,1)
<b>Přežití bez progresu (měsíce)</b>		
Medián (95% CI) <sup>c</sup>	28,0 (16; 1, NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Celková míra odpovědi: CR + PR, CR: úplná odpověď, PR: částečná odpověď

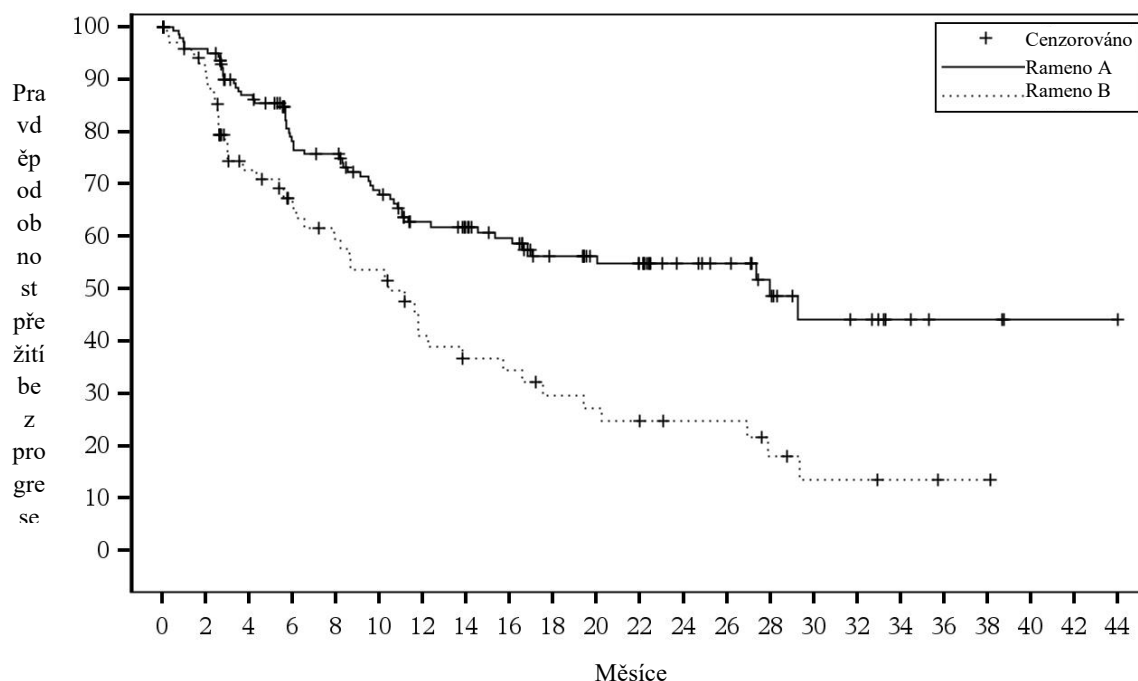
<sup>a</sup> Odhad pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody.

<sup>b</sup> Cochranova-Mantelova-Haenszelova metoda stratifikovaná podle refrakternosti na rituximab, počtu předchozích linií léčby a geografické oblasti podle IRT.

<sup>c</sup> Mediány odhadované podle Kaplanovy-Meierovy metody; 95% CI odhadované metodou podle Brookmeyera a Crowleyho.

<sup>d</sup> Míry DOR odhadované podle Kaplanovy-Meierovy metody; 95% CI odhadované pomocí Greenwoodova vzorce. DOR nebyla kontrolována na chybu typu I a CI jsou nominální povahy.

**Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce hodnoceného nezávislou hodnotící komisí (populace ITT)**



**Počet ohrožených pacientů:**

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

Rameno A, zanubrutinib + obinutuzumab; rameno B, obinutuzumab

**Celkové přežití**

Dvacet devět pacientů (20,0 %) v ramenu s kombinovanou léčbou a 22 pacientů (30,6 %) v ramenu s obinutuzumabem v monoterapii zemřelo. Po 18 měsících byly celkové míry přežití 84,6 % (95% CI: 77,1; 89,8) v ramenu s kombinovanou léčbou a 73,5 % (95% CI: 60,7; 82,7) v ramenu s obinutuzumabem v monoterapii. Analýza OS může být zkrácena kvůli 35 pacientům (48,6 %), kteří byli převedeni z ramene s obinutuzumabem v monoterapii do ramene s kombinovanou léčbou.

**Pediatrická populace**

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem BRUKINSA u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu lymfoplazmocytického lymfomu a zralých novotvarů B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) zanubrutinibu a plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) se zvyšují úměrně při dávkách v rozsahu od 40 mg do 320 mg (0,13 násobek až 1 násobek doporučené denní dávky). Po opakovaném podávání po dobu jednoho týdne byla pozorována omezená systémová kumulace zanubrutinibu.

Geometrický průměr (%CV) ustálené denní AUC zanubrutinibu činí 2 099 (42 %) ng·h/ml po dávce 160 mg dvakrát denně, a 1 917 (59 %) ng·h/ml po dávce 320 mg jednou denně. Geometrický průměr (%CV) ustálené hodnoty  $C_{max}$  zanubrutinibu činí 299 (56 %) ng/ml po dávce 160 mg dvakrát denně, a 533 (55 %) ng/ml po dávce 320 mg jednou denně.

**Absorpce**

Medián  $t_{max}$  zanubrutinibu je 2 hodiny. Po podání vysoce tučného jídla (přibližně 1 000 kalorií s 50 % celkového kalorického obsahu z tuku) nebyly u zdravých subjektů pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách AUC nebo  $C_{max}$  zanubrutinibu.

### Distribuce

Geometrický průměr (%CV) zdánlivého ustáleného distribučního objemu zanubrutinibu během terminální fáze ( $V_z/F$ ) byl 522 l (71 %). Vazba zanubrutinibu na plazmatické proteiny je přibližně 94 % a poměr krev:plazma byl 0,7-0,8.

### Metabolismus

Zanubrutinib je primárně metabolizován cytochromem P450(CYP)3A.

### Eliminace

Průměrný eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) zanubrutinibu je přibližně 2 až 4 hodiny po jedné perorální dávce 160 mg nebo 320 mg zanubrutinibu. Geometrický průměr (%CV) zdánlivé perorální clearance ( $CL/F$ ) zanubrutinibu během terminální fáze byl 128 (61 %) l/h. Po jedné radioizotopicky značené dávce 320 mg zanubrutinibu u zdravých subjektů bylo přibližně 87 % dávky zjištěno ve stolici (38 % v nezměněné podobě) a 8 % v moči (méně než 1 % v nezměněné podobě).

### Zvláštní populace

#### Starší osoby

Na základě populační FK analýzy neměl věk (19 až 90 let, střední věk  $65 \pm 12,5$ ) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu ( $n = 1291$ ).

#### Pediatrická populace

U pacientů mladších 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie se zanubrutinibem.

#### Pohlaví

Na základě populační FK analýzy nemělo pohlaví (872 mužů a 419 žen) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu.

#### Rasa

Na základě populační FK analýzy neměla rasa (964 bělochů, 237 asiátů, 30 černochů a 25 jiná rasa) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu.

#### Tělesná hmotnost

Na základě populační FK analýzy neměla tělesná hmotnost (36 až 149 kg, střední hmotnost  $76,5 \pm 16,9$  kg) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku zanubrutinibu ( $N=1291$ ).

#### Porucha funkce ledvin

Eliminace zanubrutinibu ledvinami je minimální. Na základě populační FK analýzy neměla mírná a středně závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu  $[CrCl] \geq 30$  ml/min, odhadovaná podle Cockcroft-Gaultovy rovnice) žádný vliv na expozici zanubrutinibu. Analýza byla založena na 362 pacientech s normální funkcí ledvin, mírnou poruchou funkce ledvin mělo 523 pacientů, středně závažnou poruchou funkce ledvin 303 pacientů, závažnou poruchou funkce ledvin mělo 11 pacientů a

ESRD jeden pacient. Účinek závažné poruchy funkce ledvin ( $\text{CrVI} < 30 \text{ ml/min}$ ) a dialýzy na farmakokinetiku zanubrutinibu není znám.

### Porucha funkce jater

Celková hodnota AUC zanubrutinibu byla zvýšena o 11 % u subjektů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A), o 21 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a o 60 % u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) oproti hodnotě u subjektů s normální funkcí jater. Hodnota AUC nevázaného zanubrutinibu byla zvýšena o 23 % u subjektů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A), o 43 % u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a o 194 % u subjektů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) oproti hodnotě u subjektů s normální funkcí jater. Významná korelace byla pozorována skórem podle Child-Pugh, výchozí hodnotou sérového albuminu, výchozí hodnotou protrombinového času a hodnotou AUC nevázaného zanubrutinibu.

### Studie *in vitro*

#### *Enzymy CYP*

Zanubrutinib je slabý induktor CYP2B6 a CYP2C8. Zanubrutinib není induktor CYP1A2.

#### *Souběžné podávání s transportními substráty/inhibitory*

Zanubrutinib je pravděpodobně substrátem P-gp. Zanubrutinib není substrátem nebo inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 nebo OATP1B3.

### Farmakodynamické interakce

Jedna studie *in vitro* ukázala, že potenciální farmakodynamická interakce mezi zanubrutinibem a rituximabem je nízká a není pravděpodobné, že by zanubrutinib narušoval účinek protilátky anti-CD20 indukované ADCC.

Studie *in vitro*, *ex vivo* a studie na zvířatech ukázaly, že zanubrutinib nemá žádný nebo minimální účinek na aktivaci krevních destiček, exprimaci glykoproteinu nebo tvorbu krevních sraženin.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Obecná toxicita

Celkové toxikologické profily zanubrutinibu byly určeny perorálně u potkanů Sprague-Dawley při léčbě v trvání do 6 měsíců a psů beagle při léčbě v trvání 9 měsíců.

Ve studiích u potkanů s opakovanými dávkami a léčbou v trvání až 6 měsíců byla zaznamenána úmrtnost v souvislosti s testovaným přípravkem při dávce 1000 mg/kg/den (81násobek klinické AUC) s histopatologickými nálezy v gastrointestinálním traktu. Další nálezy byly zaznamenány především v pankreatu (atrofie, fibroplazie, krvácení a/nebo infiltrace zánětlivých buněk) při dávkách  $\geq 30 \text{ mg/kg/den}$  (3násobek klinické AUC), v kůži v okolí nosu/ústní dutiny/očí (infiltrace zánětlivých buněk, eroze/ulcerace) při dávkách od 300 mg/kg/den (16násobek klinické AUC), a dále v plicích (přítomnost makrofagů v alveolu) při dávce 300 mg/kg/den. Všechny tyto zjištěné stavy úplně nebo částečně odezněly po 6týdenním zotavení, s výjimkou nálezů na pankreatu, které se nepokládaly za klinicky relevantní.

Ve studiích u psů s opakovanými dávkami a léčbou po dobu až 9 měsíců byly zaznamenány nálezy v souvislosti s testovaným přípravkem především v gastrointestinálním traktu (měkká/vodnatá/mukoidní stolice), na kůži (vyrážka, červené zbarvení, ztlustění/odlupování) a v mezenterálních a mandibulárních mízních uzlinách a v mízních uzlinách v blízkosti střev a ve slezině (lymfoidní deplece nebo erytrofagocytóza) při dávkách od 10 mg/kg/den (3násobek klinické AUC) až 100 mg/kg/den (18násobek klinické AUC). Všechny tyto zjištěné stavy úplně nebo částečně odezněly po 6týdenním zotavení.



## Karcinogenita/genotoxicita

Pro zanubrutinib nebyly provedeny studie kancerogenity. Zanubrutinib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity (Amesově testu) ani nebyl klastogenní v testu chromozomových aberací v savčích buňkách (CHO) a nebyl klastogenní ani v mikronukleárních testech kostní dřeně *in vivo* u potkanů.

## Vývojová a reprodukční toxicita

Kombinovaná studie samčí a samičí fertility a ranného embryonálního vývoje byla provedena na potkanech při perorálních dávkách zanubrutinibu 30, 100 a 300 mg/kg/den. Nebyl zaznamenán žádný účinek na samčí a samičí fertilitu, ale při nejvyšších testovaných dávkách byly zjištěny morfologické abnormality ve spermatu a zvýšená postimplantační ztráta. Dávka 100 mg/kg/den je přibližně 13krát vyšší než humánní terapeutická expozice.

Studie toxicity pro embryofetální vývoj byly provedeny u potkanů i králíků. Zanubrutinib byl podáván perorálně březím samicím potkanů během období organogeneze v dávkách 30, 75 a 150 mg/kg/den. Na všech úrovních dávek byly zaznamenány malformace srdce (2komorové nebo 3komorové srdce s incidencí 0,3 % až 1,5 %) při absenci maternální toxicity. Dávka 30 mg/kg/den je přibližně 5násobek humánní terapeutické expozice.

Podání zanubrutinibu březím samicím králíků během období organogeneze v dávkách 30, 70 a 150 mg/kg/den vedlo při nejvyšší dávce k postimplantačním ztrátám. Dávka 70 mg/kg je přibližně 25násobně vyšší než humánní terapeutická expozice a byla spojena s maternální toxicitou.

Ve studii toxicity při prenatalním a postnatalním vývoji byl zanubrutinib podáván perorálně potkanům v dávkách 30, 75 a 150 mg/kg/den od implantace po odstavení. Mláďata ze skupin se střední a vysokou dávkou měla před odstavením nižší tělesnou hmotnost, a všechny skupiny se všemi dávkami měly nepříznivé oční nálezy (např. katarakta, protruzi oka). Dávka 30 mg/kg/den je přibližně 5násobně vyšší než humánní terapeutická expozice.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)

#### Potiskový inkoust

Šelak (E 904)  
Černý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol (E 1520)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited.  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irsko

Tel. +353 1 566 7660  
E-mail [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1576/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

22. listopadu 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na webovém portálu Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
<p>Poregistrační studie účinnosti (PAES): Pro další potvrzení účinnosti a bezpečnosti zanubrutinibu u pacientů s R/R MZL předloží držitel rozhodnutí o registraci závěrečnou zprávu o studii z poregistrační studie účinnosti (PAES): studie BGB-3111-308: globální, multicentrická, otevřená randomizovaná studie fáze 3 hodnotící zanubrutinib plus rituximab oproti lenalidomidu plus rituximab u pacientů s relabujícím/refrakterním lymfomem marginální zóny (NCT05100862).</p>	<p>do 4. čtvrtletí 2028</p>
<p>Držitel rozhodnutí o registraci předloží aktualizované údaje o účinnosti (ORR, DoR, PFS) a bezpečnosti ze studie ROSEWOOD (BGB-3111-212) v rámci svých poregistračních závazků.</p>	<p>do 1. čtvrtletí 2025</p>

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky  
zanubrutinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky  
120 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380, Irsko  
Tel. +353 1 566 7660  
Email [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1576/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

BRUKINSA

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### LAHVIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky  
zanubrutinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdé tobolky  
120 tvrdých tobolek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1576/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### BRUKINSA 80 mg tvrdé tobolky zanubrutinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek BRUKINSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BRUKINSA užívat
3. Jak se přípravek BRUKINSA užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BRUKINSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek BRUKINSA a k čemu se používá

BRUKINSA je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku zanubrutinib. Patří do třídy léčiv, nazývané inhibitory proteinkinázy. Tento lék působí tak, že blokuje Brutonovu tyrosinkinázu, což je bílkovina, která pomáhá rakovinným buňkám růst a přežít. Blokování této bílkoviny přípravkem BRUKINSA snižuje počet rakovinných buněk a zpomaluje zhoršování nádorového onemocnění.

BRUKINSA se používá k léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie (známé také jako lymfoplazmocytický lymfom), což je nádorové onemocnění ovlivňující typ bílých krvinek nazývaných B lymfocyty, které produkují příliš mnoho bílkoviny zvané IgM.

Tento lék se používá, pokud se onemocnění vrátilo nebo pokud současná léčba nezabrala nebo u pacientů, které nelze léčit chemoterapií společně s protilátkou (imunoterapií).

BRUKINSA se používá i k léčbě lymfomu marginální zóny. Jedná se o druh nádoru, který také postihuje B lymfocyty neboli B-buňky. Při lymfomu marginální zóny se abnormální B-buňky množí příliš rychle a žijí příliš dlouho. To může způsobit zvětšení orgánů, které jsou součástí přirozené obranyschopnosti organismu, jako například lymfatické uzliny a slezina. Abnormální B-buňky mohou rovněž postihnout další orgány, jako jsou žaludek, slinné žlázy, štítná žláza, oči, plíce, kostní dřeň a krev. Pacienti mohou trpět horečkou, úbytkem hmotnosti, únavou a nočním pocením, ale také příznaky související s oblastí, v níž se lymfom rozvine. Tento lék se používá při návratu onemocnění nebo selhání léčby.

BRUKINSA se také používá k léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL), což je jiný typ rakoviny ovlivňující B-buňky, která postihuje lymfatické uzliny. Tento léčivý přípravek se používá u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni pro CLL nebo u kterých se onemocnění vrátilo nebo nereagovalo na předchozí léčbu.

BRUKINSA se také používá k léčbě folikulárního lymfomu (FL). FL je pomalu postupující nádorové onemocnění, které postihuje B lymfocyty. Při FL se příliš mnoho těchto B lymfocytů vyskytuje v mízních uzlinách, slezině a kostní dřeni. BRUKINSA se užívá s dalším lékem nazvaným „obinutuzumab“, když se onemocnění vrací nebo když léky užívané v minulosti nebyly účinné.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek BRUKINSA užívat

### Neužívejte přípravek BRUKINSA

jestliže jste alergický(á) na zanubrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku BRUKINSA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud se u Vás někdy vyskytly neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo pokud užíváte jakékoli léky nebo doplňky, které zvyšují riziko krvácení (viz bod „**Další léčivé přípravky a přípravek BRUKINSA**“). Pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci nebo plánujete operaci, Váš lékař Vás může požádat, abyste přestal(a) přípravek BRUKINSA užívat po krátkou dobu (3 až 7 dnů) před operací nebo zákrokem u zubaře a po této operaci či zákroku,
- pokud máte nepravidelný srdeční tep nebo jste měl(a) v minulosti nepravidelný srdeční tep nebo závažné srdeční selhání, nebo pokud máte kterýkoli z následujících příznaků: dušnost, slabost, závrať, točení hlavy, mdloby nebo pocit na omdlení, bolest na hrudi nebo oteklé nohy,
- pokud Vám bylo někdy řečeno, že Vám hrozí zvýšené riziko infekcí. Během léčby přípravkem BRUKINSA může dojít k virové, bakteriální nebo plísňové infekci s následujícími možnými příznaky: horečka, zimnice, slabost, zmatenost, bolesti těla, příznaky nachlazení nebo chřipky, pocit únavy nebo dušnosti, zežloutnutí kůže nebo očí (žloutenka),
- pokud jste někdy prodělal(a) nebo můžete mít žloutenku typu B. Je to proto, že přípravek BRUKINSA může žloutenku typu B znovu aktivovat. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří, aby zjistil případné známky této infekce,
- jestliže máte problémy s játry nebo s ledvinami,
- pokud jste nedávno podstoupil(a) nějakou operaci, zvláště pokud by to mohlo mít vliv na vstřebávání jídla nebo léků ze žaludku nebo střev,
- Pokud jste nedávno měl(a) nízký počet červených krvinek, buněk bojujících s infekcí (bílé krvinky) nebo krevních destiček,
- pokud se u Vás v minulosti vyskytl jiný zhoubný nádor, včetně karcinomy kůže (např. bazocelulární karcinom nebo dlaždicobuněčný karcinom). Používejte prosím ochranu proti slunci.

Vztahuje-li se na Vás cokoli z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užíváním tohoto přípravku se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Testy a kontrola před léčbou a během léčby

Laboratorní testy mohou během prvních několika týdnů léčby vykazovat lymfocytózu, což je zvýšení počtu bílých krvinek („lymfocytů“) v krvi. To se očekává a může to trvat několik měsíců. Neznamena to, že se Vaše nádorové onemocnění krve zhoršuje. Lékař zkontroluje Váš krevní obraz před léčbou a během léčby a ve vzácných případech Vám může dát jiný lék. Promluvte si s lékařem o tom, co výsledky testů znamenají.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS): rychlý rozpad rakovinných buněk během léčby rakoviny a někdy i bez léčby je příčinou neobvyklých hladin chemických látek v krvi. To může vést ke změnám funkce ledvin, abnormálnímu srdečnímu tepu nebo křečím. Váš lékař nebo jiný poskytovatel zdravotní péče může provést krevní testy pro kontrolu TLS.

### Děti a dospívající

Přípravek BRUKINSA nemají užívat děti a dospívající, protože je nepravděpodobné, že by byl účinný.

### **Další léčivé přípravky a přípravek BRUKINSA**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Patří sem i přípravky vydávané bez lékařského předpisu, rostlinné přípravky a doplňky stravy. Je tomu tak proto, že přípravek BRUKINSA může ovlivnit způsob účinku některých léků. Také některé jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku BRUKINSA.

**BRUKINSA může způsobit snadnější krvácení.** To znamená, že byste měl(a) informovat lékaře, pokud užíváte jiné léky, které zvyšují riziko krvácení. Patří sem takové léky jako:

- kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID), jako je ibuprofen a naproxen,
- antikoagulancia, jako je warfarin, heparin a jiné léky k léčbě nebo prevenci krevních sraženin,
- doplňky stravy, které mohou zvýšit riziko krvácení, jako je rybí tuk, vitamin E nebo lněné semínko.

Vztahuje-li se na Vás cokoli z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užíváním přípravku BRUKINSA se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

**Informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léků.** – Účinky přípravku BRUKINSA a jiných léků se mohou ovlivňovat, pokud užíváte přípravek BRUKINSA s některým z následujících léků:

- antibiotika k léčbě bakteriálních infekcí – ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, nafcilin nebo rifampicin
- léky na plísňové infekce – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- léky na HIV infekci – efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- léky k prevenci nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií – aprepitant
- léky na depresi – fluvoxamin, třezalka tečkovaná
- léky nazývané inhibitory kinázy k léčbě jiných nádorových onemocnění – imatinib
- léky na vysoký krevní tlak nebo bolest na hrudi – bosentan, diltiazem, verapamil
- léky na srdce/antiarytmika – digoxin, dronedaron, chinidin
- léky k prevenci záchvatů, k léčbě epilepsie nebo k léčbě bolestivých stavů obličeje nazývaných neuralgie trojklanného nervu – karbamazepin, mefenytoin, fenytoin
- léky na migrénu nebo tenzní bolesti hlavy – dihydroergotamin, ergotamin
- lék na extrémní spavost nebo jiné problémy se spánkem – modafinil
- lék na psychózu a Tourettův syndrom – pimozid
- léky na anestezii – alfentanil, fentanyl
- léky nazývané imunosupresiva – cyklosporin, sirolimus, takrolimus

### **Přípravek BRUKINSA s jídlem**

Grapefruity nebo sevillské pomeranče (hořké pomeranče) mají být v době, kdy užíváte přípravek BRUKINSA konzumovány s opatrností. Mohou zvyšovat množství přípravku BRUKINSA v krvi.

### **Těhotenství a kojení**

Během užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět. Přípravek BRUKINSA nelze těhotenství používat. Není známo, zda přípravek BRUKINSA může poškodit Vaše nenarozené dítě.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během užívání přípravku BRUKINSA, a ještě nejméně po dobu jednoho měsíce po ukončení užívání tohoto přípravku, používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Pokud používáte hormonální antikoncepci, jako jsou antikoncepční tablety nebo tělíška, musíte také používat bariérovou metodu antikoncepce (např. kondomy).

- Pokud otěhotníte, okamžitě informujte svého lékaře.
- Během užívání tohoto přípravku nekojte. Přípravek BRUKINSA se může vylučovat do lidského mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Po užití přípravku BRUKINSA můžete cítit únavu nebo závrať, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík**

BRUKINSA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek BRUKINSA užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 320 mg (4 tablety) denně, užívána buď jako 4 tablety jednou denně, nebo 2 tablety ráno a 2 tablety večer.

Váš lékař může dávku upravit.

Užívejte tablety ústy a zapijte je sklenicí vody, užívejte tablety s jídlem nebo mezi jídly.

Užívejte tablety každý den přibližně ve stejnou dobu.

Přípravek BRUKINSA působí nejlépe, pokud tabletu spolknete celou. Polykejte proto tablety v celku. Neotvírejte je, nelámejte je ani je nekousejte.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku BRUKINSA, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku BRUKINSA, než jste měl(a), obraťte se ihned na lékaře. Balíček tobolek a tuto příbalovou informaci vezměte s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek BRUKINSA**

Pokud vynecháte dávku, vezměte si ji v dalším plánovaném čase a pak pokračujte podle normálního plánu. Pokud užíváte přípravek BRUKINSA jednou denně, vezměte si další dávku následující den. Pokud lék užíváte dvakrát denně, ráno a večer, a zapomenete si jej vzít ráno, vezměte si další dávku večer. Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Pokud si nejste jistý(á), kdy máte užít další dávku, promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek BRUKINSA**

Tento přípravek nepřestávejte užívat, dokud Vám Váš lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Přestaňte užívat přípravek BRUKINSA a ihned se obraťte na lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:**

- svědivá vyrážka s vystouplými pupínky, potíže s dýcháním, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla – je možné že se u Vás projevuje alergická reakce na lék.

### **Obraťte na lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto vedlejších účinků:**

**Velmi časté** (mohou postihovat více než 1 z 10 lidí):

- horečka, zimnice, bolesti těla, pocit únavy, příznaky rýmy nebo chřipky, dušnost, časté a bolestivé močení – může se jednat o známky infekce (virové, bakteriální nebo plísňové).



- Mohou zahrnovat infekce nosu, nosních dutin nebo hrdla (infekce horních cest dýchacích), zápal plic nebo infekce močových cest,
- modřiny nebo zvýšená tendence ke vzniku modřin; pohmožděniny,
  - krvácení,
  - bolest svalů a kostí,
  - kožní vyrážka,
  - infekce plic (infekce dolních cest dýchacích),
  - závrať,
  - průjem; lékař Vám může podat náhradu tekutin a solí nebo Vám dát další lék,
  - kašel,
  - únava,
  - vysoký krevní tlak,
  - zácpa,
  - krev v moči,
  - krevní testy ukazující snížení počtu krvinek. Lékař by měl během léčby přípravkem BRUKINSA provádět krevní testy a kontrolovat počet krvinek.

**Časté** (mohou postihovat až 1 z 10 lidí):

- oteklé ruce, kotníky nebo chodidla,
- krvácení z nosu,
- svědění kůže,
- drobné krvácivé skvrnky pod kůží,
- rychlá tepová frekvence, vynechávající tlukot srdce, slabý nebo nerovnoměrný puls, točení hlavy, dušnost, nepříjemný pocit na hrudi (příznaky problémů se srdečním rytmem),
- slabost,
- nízký počet bílých krvinek s horečkou (febrilní neutropenie).

**Méně časté** (mohou postihovat až 1 z 100 lidí):

- reaktivace hepatitidy B (pokud se u Vás v minulosti vyskytla hepatitida B, může se vrátit)
- krvácení do střev (krev ve stolici),
- neobvyklé hladiny chemických látek v krvi způsobené rychlým rozpadem rakovinných buněk (syndrom nádorového rozpadu) se vyskytly během léčby rakoviny a někdy i bez léčby.

**Není známo:**

- Zarudnutí a loupání kůže na velké ploše těla, které mohou být svědivé nebo bolestivé (generalizovaná exfoliativní dermatitida)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).<sup>\*</sup> Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek BRUKINSA uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek BRUKINSA obsahuje

- Léčivou látkou je zanubrutinib (zanubrutinibum). Jedna tvrdá tobolka obsahuje zanubrutinibum 80 mg.
- Dalšími složkami jsou:
  - obsah tobolky: mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, natrium-lauryl-sulfát (E 487), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek BRUKINSA obsahuje sodík“).
  - pouzdro tobolky: želatina a oxid titaničitý (E 171)
  - potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol (E 1520).

### Jak přípravek BRUKINSA vypadá a co obsahuje toto balení

BRUKINSA je bílá až téměř bílá tobolka na jedné straně označená černým nápisem „ZANU 80“. Tobolky jsou dodávány v plastové lahvičce s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem. Lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek.

### Držitel rozhodnutí o registraci

BeiGene Ireland Ltd.  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irsko  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### Výrobce

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### België/Belgique/Belgien

BeiGene Belgium SRL  
Tél/Tel: 0800 774 047

### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

BeiGene France sarl  
Tél/Tel: 0800 85520

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

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

**Danmark**  
BeiGene Sweden AB  
Tlf: 808 10 660

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

**Deutschland**  
Beigene Germany GmbH  
Tel: 0800 200 8144

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 1030

**Norge**  
BeiGene Sweden AB  
Tlf: 800 31 491

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

**Österreich**  
BeiGene Austria GmbH  
Tel: 0800 909 638

**España**  
BeiGene Spain, SLU  
Tel: 9000 31 090

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

**France**  
BeiGene France sarl  
Tél: 080 554 3292

**Portugal**  
BeiGene Portugal, Unipessoal Lda  
Tel: 800 210 376

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

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

**Ireland**  
BeiGene UK Ltd  
Tel: 1800 812 061

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

**Ísland**  
BeiGene Sweden AB  
Sími: 800 4418

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

**Italia**  
BeiGene Italy Srl  
Tel: 800 588 525

**Suomi/Finland**  
BeiGene Sweden AB  
Puh/Tel: 0800 774 047

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

**Sverige**  
BeiGene Sweden AB  
Tel: 0200 810 337

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

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.