PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg zanubrutinibu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biela až takmer biela nepriehľadná tvrdá kapsula, 22 mm dlhá, s nápisom „ZANU 80“ vytlačeným čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BRUKINSA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v liečbe prvej línie u pacientov, u ktorých nie je vhodné použiť chemoimunoterapiu.

BRUKINSA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s lymfómom okrajovej zóny (MZL), ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20.

BRUKINSA v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiu (CLL).

BRUKINSA v kombinácii s obinutuzumabom je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s refraktérnym alebo recidivujúcim folikulárnym lymfómom (FL), ktorí dostali najmenej dve predchádzajúce systémové liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba týmto liekom sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorových liekov.

<u>Dávkovanie</u>

Odporučená celková denná dávka zanubrutinibu je 320 mg. Denná dávka sa môže užívať jedenkrát denne (štyri 80 mg kapsuly) alebo sa môže rozdeliť na dve 160 mg dávky dvakrát denne (dve 80 mg kapsuly). V liečbe Brukinsou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

BRUKINSA v kombinácii s obinutuzumabom

Zanubrutinib sa musí podať perorálne pred infúziou obinutuzumabu. Odporúčaná dávka je obinutuzumab 1 000 mg intravenózne v 1., 8. a 15. deň 1. cyklu a v 1. deň každého 28-dňového cyklu v 2. až 6. cykle. Podľa uváženia lekára sa môže obinutuzumab podávať v 1. deň v dávke 100 mg a v dávke 900 mg v 2. deň 1. cyklu namiesto 1 000 mg v 1. deň 1. cyklu. Môže sa predpísať udržiavacia liečba obinutuzumabom (jedna infúzia každé dva mesiace až do dvoch rokov). Ďalšie informácie o dávkovaní vrátane premedikácie pred každou infúziou nájdete v súhrne charakteristických vlastností obinutuzumabu.

Úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií

Odporúčané úpravy dávky zanubrutinibu v prípade nežiaducich reakcií 3. alebo vyššieho stupňa sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Odporúčané úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	**Výskyt nežiaducej reakcie**	**Úprava dávky (počiatočná dávka: 320 mg jedenkrát denne alebo 160 mg dvakrát denne)**
Nehematologické toxicity ≥ 3. stupňa Febrilná neutropénia 3. stupňa Trombocytopénia 3. stupňa s významným krvácaním Neutropénia 4. stupňa (trvajúca > 10 po sebe nasledujúcich dní) Trombocytopénia 4. stupňa (trvajúca > 10 po sebe nasledujúcich dní)	Prvý	Prerušte užívanie BRUKINSY Keď toxicita ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav pred liečbou: pokračujte s dávkou 320 mg jedenkrát denne alebo 160 mg dvakrát denne
	Druhý	Prerušte užívanie BRUKINSY Keď toxicita ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav pred liečbou: pokračujte s dávkou 160 mg jedenkrát denne alebo 80 mg dvakrát denne
	Tretí	Prerušte užívanie BRUKINSY Keď toxicita ustúpi na ≤ 1. stupeň alebo na východiskový stav pred liečbou: pokračujte s dávkou 80 mg jedenkrát denne
	Štvrtý	Ukončite užívanie BRUKINSY

Asymptomatická lymfocytóza sa nemá považovať za nežiaducu reakciu a daní pacienti majú pokračovať v užívaní BRUKINSY.

Informácie o úprave dávky obinutuzumabu v prípade nežiaducich reakcií nájdete v súhrne charakteristických vlastností obinutuzumabu.

Úpravy dávky pri súbežne podávanej liečbe

Úpravy dávky pri užívaní spolu s inhibítormi alebo induktormi CYP3A (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2):

Tabuľka č. 2: Odporúčané úpravy dávky pri súbežnom užívaní spolu s inými liekmi

CYP3A	**súbežne užívaný liek**	**odporúčaná dávka**
Inhibícia	Silný inhibítor CYP3A (napr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg jedenkrát denne

CYP3A	súbežne užívaný liek	odporúčaná dávka
	Stredne silný inhibítor CYP3A (napr. erytromycín, ciprofloxacín, diltiazem, dronedarón, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džús, plody pomarančovníka horkého)	80 mg dvakrát denne
Indukcia	Silný induktor CYP3A (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný) Stredne silný induktor CYP3A (napr. bosentan, efavirenz, etravirín, modafinil, nafcilín)	Nepoužívajte súbežne. Zvážte alternatívne látky s nižšou indukciou CYP3A.

Vynechanie dávky

Nemá sa užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka. V prípade, že sa dávka neužije v plánovanom čase, nasledujúca dávka sa má užiť podľa normálneho dávkovacieho režimu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) sa nevyžaduje žiadna osobitná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min, odhad podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) sa neodporúča žiadna úprava dávkovania. Od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (n = 12) je dostupné obmedzené množstvo údajov. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) alebo u pacientov na dialýze sa má sledovať, či sa u nich nevyskytujú nežiaduce reakcie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) nie sú potrebné úpravy dávky. Pacienti s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli liečení v klinických skúšaniach s BRUKINSOU. Odporúčaná dávka BRUKINSY u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je 80 mg perorálne dvakrát denne. Bezpečnosť BRUKINSY nebola hodnotená u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov dôkladne monitorujte výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s BRUKINSOU (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BRUKINSY u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

BRUKINSA je určená na perorálne použitie. Tvrdé kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Pacientov je potrebné poučiť, aby kapsuly prehltli vcelku a zapili vodou a aby kapsuly neotvárali, nelámali ani nežuli.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie

U pacientov liečených BRUKINSOU sa vyskytli závažné a fatálne udalosti krvácania. U pacientov boli hlásené udalosti krvácania 3. alebo vyššieho stupňa vrátane intrakraniálneho a gastrointestinálneho krvácania, hematúrie a hemotoraxu (pozri časť 4.8). U pacientov s hematologickými malignitami sa vyskytli udalosti krvácania akéhokoľvek stupňa vrátane purpury a petechie. Mechanizmus udalostí krvácania nie je dobre známy.

BRUKINSA môže zvýšiť riziko vzniku krvácania u pacientov užívajúcich antitrombocytovú alebo antikoagulačnú liečbu a má sa sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú prejavy krvácania. Úprava dávky môže byť nevyhnutná pre nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa podľa odporúčania (pozri časť 4.2). Súbežne s BRUKINSOU sa nemá podávať warfarín ani iné antagonisty vitamínu K. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky krvácania a má sa monitorovať úplný krvný obraz. Zvážte prínosy a riziká antikoagulačnej alebo antitrombocytárnej liečby pri súbežnom podávaní s BRUKINSOU. Zvážte prínos a riziko vysadenia zanubrutinibu na 3 až 7 dní pred chirurgickým zákrokom a po ňom v závislosti od typu chirurgického zákroku a rizika krvácania.

Infekcie

U pacientov liečených BRUKINSOU sa vyskytli fatálne a nefatálne infekcie (vrátane bakteriálnych, vírusových, plesňových infekcií alebo sepsy) a oportúnne infekcie (napr. infekcie herpes vírusom, kryptokokové infekcie, aspergillusové infekcie a infekcie pneumocystis jiroveci). U pacientov sa vyskytli infekcie 3. alebo vyššieho stupňa (pozri časť 4.8). Najčastejšou infekciou 3. alebo vyššieho stupňa bola pneumónia. Vyskytli sa aj infekcie v dôsledku reaktivovania vírusu hepatitídy typu B (HBV). Pred začatím liečby BRUKINSOU sa má u pacientov stanoviť stav HBV. U pacientov s pozitívnym výsledkom testu na HBV alebo s pozitívnym výsledkom sérologického vyšetrenia zameraného na hepatitídu typu B sa pred začatím liečby odporúča konzultácia so špecializovaným lekárom v oblasti ochorení pečene. Pacienti majú byť sledovaní a liečení v súlade s medicínskymi štandardmi, aby sa zabránilo reaktivovaniu hepatitídy typu B. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku infekcií zvážte profylaxiu podľa štandardnej starostlivosti. U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytujú prejavy a príznaky infekcie, a náležite ich liečiť.

Cytopénie

U pacientov liečených BRUKINSOU boli na základe laboratórnych meraní hlásené cytopénie 3. alebo 4. stupňa vrátane neutropénie, trombocytopénie a anémie (pozri časť 4.8). Počas liečby sledujte každý mesiac úplný krvný obraz (pozri časť 4.2).

Ďalšie primárne malignity

U pacientov liečených BRUKINSOU sa vyskytli ďalšie primárne malignity vrátane karcinómov iných ako karcinómy kože. Najčastejšou ďalšou primárnou malignitou bol karcinóm kože (bazocelulárny karcinóm a spinocelulárny karcinóm kože). Poučte pacientov, aby používali ochranu pred slnečným žiarením.

Atriálna fibrilácia a flutter

U pacientov liečených BRUKINSOU sa vyskytli atriálna fibrilácia a atriálny flutter, a to najmä u pacientov so srdcovými rizikovými faktormi, s hypertenziou, akútnymi infekciami a starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov). Sledujte prejavy a príznaky atriálnej fibrilácie a atriálneho flutteru a náležite liečte.

Syndróm nádorového rozpadu

Syndróm nádorového rozpadu je zriedkavo hlásený pri monoterapii zanubrutinibom, najmä u pacientov, ktorí sa liečili na chronickú lymfocytárnu leukémiu (CLL). Zhodnoťte relevantné riziká (napr. vysoká nádorová záťaž alebo hladina kyseliny močovej v krvi) a vykonajte potrebné bezpečnostné opatrenia. Dôkladne monitorujte pacientov a náležite ich liečte.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas užívania Brukinsy (pozri časť 4.6).

BRUKINSA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zanubrutinib je primárne metabolizovaný enzýmom 3A cytochrómu P450 (CYP3A).

Látky, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie zanubrutinibu

Súbežné používanie BRUKINSY spolu s liekmi, ktoré silno alebo stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu zanubrutinibu.

Silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A) u zdravých dobrovoľníkov zvýšilo hodnotu C_{max} zanubrutinibu 2,6-násobne a hodnotu AUC 3,8-násobne. Súbežné podávanie viacerých dávok silných inhibítorov CYP3A vorikonazolu a klaritromycínu u pacientov s B-bunkovými malignitami viedlo k zvýšeniu expozície zanubrutinibu 3,30-násobne pri vorikonazole a 1,92-násobne pri klaritromycíne pre dávkovo normalizovanú AUC_{0-24h} a 3,29-násobne pri vorikonazole a 2,01-násobne pri klaritromycíne pre dávkovo normalizovanú C_{max}.

Ak sa musí podávať silný inhibítor CYP3A (napr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), znížte dávku BRUKINSY na 80 mg (jedna kapsula) počas obdobia podávania inhibítora. U pacienta dôkladne sledujte toxicitu a postupujte podľa pokynov týkajúcich sa úpravy dávky podľa potreby (pozri časť 4.2).

Stredne silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok stredne silných inhibítorov CYP3A flukonazolu a diltiazemu u pacientov s B-bunkovými malignitami viedlo k zvýšeniu expozície zanubrutinibu 1,88-násobne pri flukonazole a 1,62-násobne pri diltiazeme pre AUC_{0-24h} a 1,81-násobne pri flukonazole a 1,62-násobne pri diltiazeme pre C_{max} normalizovanú na dávku.

Ak sa musí podávať stredne silný inhibítor CYP3A (napr. erytromycín, ciprofloxacín, diltiazem, dronedarón, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitový džús, plody pomarančovníka horkého), znížte dávku BRUKINSY na 160 mg (dve kapsuly) počas obdobia podávania inhibítora. U pacientov dôkladne sledujte toxicitu a postupujte podľa pokynov týkajúcich sa úpravy dávky podľa potreby (pozri časť 4.2).

Mierne inhibítory CYP3A

Podľa simulácií vykonávaných v stave nalačno mierne inhibítory CYP3A (napr. cyklosporín a fluvoxamín) môžu zvýšiť hodnotu AUC zanubrutinibu o < 1,5- násobok. Pri kombinácii s miernymi

inhibítormi nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov dôkladne sledujte toxicitu a postupujte podľa pokynov týkajúcich sa úpravy dávky podľa potreby.

Pri podávaní grapefruitov a plodov pomarančovníka horkého počas liečby BRUKINSOU je potrebná opatrnosť, pretože obsahujú stredne silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.2).

Látky, ktoré môžu znižovať plazmatické koncentrácie zanubrutinibu

Súbežné používanie zanubrutinibu spolu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A môže znížiť plazmatické koncentrácie zanubrutinibu.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok rifampicínu (silný induktor CYP3A) znížilo hodnotu C_{max} zanubrutinibu o 92 % a hodnotu AUC zanubrutinibu o 93 % u zdravých účastníkov. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu so silnými induktormi CYP3A (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný) a stredne silnými induktormi CYP3A (napr. bosentan, efavirenz, etravirín, modafinil, nafcilín) (pozri časť 4.2). Súbežné podávanie viacerých dávok rifabutínu (stredne silný induktor CYP3A) znížilo C_{max} zanubrutinibu o 48 % a AUC zanubrutinibu o 44 % u zdravých účastníkov. Mierne induktory CYP3A sa môžu počas liečby BRUKINSOU používať s opatrnosťou.

Látky znižujúce žalúdočnú kyselinu

Pri súbežnom podávaní spolu s látkami znižujúcimi žalúdočnú kyselinu (inhibítory protónovej pumpy, antagonisty H2-receptora) sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zanubrutinibu.

Látky, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť zanubrutinib.

Zanubrutinib je miernym induktorom CYP3A a CYP2C19. Súbežné podávanie zanubrutinibu môže znížiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú ich substrátmi.

Substráty CYP3A

Súbežné podávanie viacerých dávok zanubrutinibu znížilo hodnotu C_{max} midazolamu (substrát CYP3A) o 30 % a hodnotu AUC midazolamu o 47 %. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP3A (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamíne, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus), pretože zanubrutinib môže znížiť plazmatické expozície týmto liekom.

Substráty CYP2C19

Súbežné podávanie viacerých dávok zanubrutinibu znížilo hodnotu C_{max} omeprazolu (substrát CYP2C19) o 20 % a hodnotu AUC omeprazolu o 36 %. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C19 (napr. S-mefenytoín), pretože zanubrutinib môže znížiť plazmatické expozície týmto liekom.

Iné substráty CYP

Pri súbežnom podávaní spolu so zanubrutinibom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike S-warfarínu (substrát CYP2C9).

Súbežné podávanie spolu so substrátmi/inhibítormi transportérov

Súbežné podávanie viacerých dávok zanubrutinibu zvýšilo hodnotu C_{max} digoxínu (substrát P-gp) o 34 % a hodnotu AUC digoxínu o 11 %. Pri súbežnom podávaní spolu so zanubrutinibom sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike rosuvastatínu (substrát BCRP).

Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní perorálnych substrátov P-gp s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín), pretože zanubrutinib môže zvýšiť ich koncentrácie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Na základe nálezov u zvierat môže BRUKINSA pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy nesmú otehotnieť počas užívania BRUKINSY a počas 1 mesiaca od ukončenia liečby. Ženy vo fertilnom veku musia preto používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby BRUKINSOU a počas obdobia až jedného mesiaca po ukončení liečby. Momentálne nie je známe, či zanubrutinib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto musia ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu súbežne používať bariérovú metódu. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať tehotenský test.

Gravidita

BRUKINSA sa nemá užívať počas gravidity. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití BRUKINSY u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa zanubrutinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka, a neboli vykonané žiadne predklinické štúdie. Nemožno vylúčiť riziko pre dojča. Dojčenie sa musí počas liečby Brukinsou ukončiť.

Fertilita

U potkanov nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu, ale boli pozorované morfologické abnormality spermií a zvýšené straty po implantácii pri dávke 300 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brukinsa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov užívajúcich BRUKINSU bola hlásená únava, závrat a asténia. Treba to vziať do úvahy pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Monoterapia zanubrutinibom

Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce reakcie (≥ 20 %) pri monoterapii zanubrutinibom boli infekcia horných dýchacích ciest[§] (36 %), tvorba modrín[§] (32 %), hemorágia/hematóm[§] (30 %), neutropénia[§] (30 %), muskuloskeletárna bolesť[§] (27 %), vyrážka[§] (25 %), pneumónia[§] (24 %), hnačka (21 %) a kašeľ [§] (21 %) (Tabuľka č. 3).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa (> 3 %) pri monoterapii zanubrutinibom boli neutropénia[§] (21 %), pneumónia[§] (14 %), hypertenzia (8 %), trombocytopénia[§] (6 %), anémia (6 %) a hemorágia/hematóm[§] (4 %).

Z 1550 pacientov liečených zanubrutinibom 4,8 % pacientov prerušilo liečbu pre nežiaduce reakcie. Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k prerušeniu liečby bola pneumónia[§] (2,6 %). Nežiaduca reakcia vedúca k zníženiu dávky sa vyskytla u 5,0 % pacientov.

Zanubrutinib v kombinácii s obinutuzumabom

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie (≥ 20 %) zanubrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom boli trombocytopénia[§] (37 %), neutropénia[§] (31 %) a únava[§] (27 %) (tabuľka č. 4).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami 3. alebo vyššieho stupňa (>3 %) zanubrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom boli neutropénia[§] (25 %), trombocytopénia[§] (16 %), pneumónia[§] (15 %) a anémia (5 %).

Spomedzi 143 pacientov liečených zanubrutinibom v kombinácii s obinutuzumabom 4,9 % pacientov prerušilo liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií. Najčastejšou nežiaducou reakciou vedúcou k ukončeniu liečby bola pneumónia[§] (4,2 %). Nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky sa vyskytli u 7,0 % pacientov.

Zníženie počtu krvných doštičiek[†] (na základe laboratórnych hodnôt) sa pozorovalo u 65 % (všetky stupne) a 12 % (3. alebo 4. stupeň) pacientov, ktorí dostávali zanubrutinib v kombinácii s obinutuzumabom, v porovnaní so 43 % (všetky stupne) a 11 % (3. alebo 4. stupeň) pacientov, ktorí dostávali obinutuzumab. Zníženie počtu krvných doštičiek všetkých stupňov a 3. alebo 4. stupňa bolo hlásené u 39 % a 7,8 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu zanubrutinibom.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Profil bezpečnosti vychádza zo zlúčených údajov od 1550 pacientov s malignitami B-lymfocytov vrátane pacientov s chronickou lymfocytárnou leukémiou (N = 938), s Waldenströmovou makroglobulinémiou (N = 249), s lymfómom z plášťových buniek (N = 140), s lymfómom okrajovej zóny (N = 93), s folikulárnym lymfómom (N = 59) a s inými druhmi malignít B-lymfocytov (N = 71), ktorí boli liečení BRUKINSOU v klinických skúšaniach s mediánom trvania expozície 34,41 mesiaca.

Bezpečnostný profil zanubrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom vychádza z údajov skúšania ROSEWOOD od 143 pacientov s FL liečených BRUKINSOU v kombinácii s obinutuzumabom s mediánom trvania expozície 12,35 mesiaca.

Nežiaduce reakcie u pacientov s malignitami B-lymfocytov liečených BRUKINSOU v monoterapii alebo v kombinácii s obinutuzumabom sú uvedené v tabuľke č. 3 a tabuľke č.4 podľa triedy orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie monoterapie zanubrutinibom hlásené v klinických štúdiách u pacientov s malignitami B-lymfocytov (n = 1 550)

MedDRA SOC	**Termíny podľa MedDRA**	**Všetky stupne* (%)**	**3. alebo vyšší stupeň (%)**
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest[§]	Veľmi časté (36)	2
	Pneumónia[§#]	Veľmi časté (24)	14

	Pneumónia	Veľmi časté (15)	8
	Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté (5)	<1
	Infekcia močových ciest	Veľmi časté (14)	2
	Bronchitída	Časté (4)	<1
	Reaktivovanie hepatitídy typu B	Menej časté (<1)	<1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia§	Veľmi časté (30)	21
	Febrilná neutropénia	Časté (2)	2
	Trombocytopénia§	Veľmi časté (18)	6
	Anémia§	Veľmi časté (16)	6
Poruchy nervového systému	Závrat§	Veľmi časté (12)	<1
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Fibrilácia predsiení a flutter	Časté (5)	2
Poruchy ciev	Tvorba modrín§	Veľmi časté (32)	<1
	Kontúzia	Veľmi časté (20)	0
	Petechie	Časté (7)	<1
	Purpura	Časté (5)	<1
	Ekchymóza	Časté (3)	<1
	Hemorágia/hematóm§ #	Veľmi časté (30)	3
	Hematúria	Veľmi časté (11)	<1
	Epistaxia	Časté (8)	<1
	Gastrointestinálna hemorágia	Menej časté (<1)	<1
	Hypertenzia§	Veľmi časté (17)	8
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté (21)	2
	Zápcha	Veľmi časté (14)	<1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka§	Veľmi časté (25)	<1
	Pruritus	Časté (8)	<1
	Generalizovaná exfoliatívna dermatitída	Neznáme	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť svalov a kostí§	Veľmi časté (27)	2
	Artralgia	Veľmi časté (15)	<1
	Bolesť chrbta	Veľmi časté (12)	<1
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava§	Veľmi časté (18)	1
	Únava	Veľmi časté (14)	1
	Asténia	Časté (4)	<1
	Periférny edém	Časté (9)	<1
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Veľmi časté (21)	<1
Poruchy metabolizmu a výživy	Syndróm nádorového rozpadu§#	Menej časté (<1)	<1

Laboratórne a funkčné vyšetrenia[†]	Znížený počet neutrofilov[†±]	Veľmi časté (52)	22
	Znížený počet krvných doštičiek[†±]	Veľmi časté (39)	8
	Znížená hladina hemoglobínu[†±]	Veľmi časté (26)	4

* Stupne boli hodnotené podľa verzie 4.03 jednotných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute, NCI-CTCAE).
[†] Na základe laboratórnych meraní.
[±] Percentá vychádzajúce z počtu pacientov s dostupným východiskovým aj najmenej jedným povýchodiskovým hodnotením.
[§] Zahŕňa viacero termínov nežiaducich reakcií
[#] Zahŕňa udalosti s fatálnym výsledkom

Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie zanubrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom hlásené v skúšaní ROSEWOOD (BGB-3111-212) u pacientov s folikulárnym lymfómom (n = 143)

MedDRA SOC	**Termíny podľa MedDRA**		
		Všetky stupne* (%)	**≥ 3. stupeň (%)**
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest[§]	Veľmi časté (14)	<1
	Pneumónia[§#]	Veľmi časté (20)	15
	Pneumónia	Veľmi časté (13)	11
	Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté (4)	<1
	Infekcia močových ciest[§]	Časté (10)	2
	Bronchitída	Časté (2)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia[§]	Veľmi časté (37)	16
	Neutropénia[§]	Veľmi časté (31)	25
	Amémia[§]	Veľmi časté (12)	5
Poruchy nervového systému	Závraty[§]	Časté (4)	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Fibrilácia predsiení a flutter[§]	Časté (3)	1
Poruchy ciev	Hemorágia/hematóm[§]	Veľmi časté (16)	<1
	Epistaxia	Časté (5)	0
	Hematúria	Časté (<1)	0
	Tvorba modrín[§]	Veľmi časté (15)	0
	Kontúzia	Veľmi časté (8)	0
	Petechie	Časté (6)	0
	Purpura	Časté (2)	0
	Ekchymóza	Časté (1)	0
	Hypertenzia[§]	Časté (4)	<1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté (19)	3
	Zápcha	Veľmi časté (13)	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka[§]	Veľmi časté (10)	0
	Pruritus	Časté (7)	0
	Generalizovaná exfoliatívna dermatitída	Neznáme	Neznáme

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť svalov a kostí[§]	Veľmi časté (18)	2
	Bolesť chrbta	Veľmi časté (11)	<1
	Artralgia	Časté (4)	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava[§]	Veľmi časté (27)	1
	Únava	Veľmi časté (15)	0
	Asténia	Časté (12)	<1
	Periférny edém	Časté (2)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ[§]	Veľmi časté (13)	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia[†±]	Znížený počet krvných doštičiek[†±]	Veľmi časté (63)	12
	Znížený počet neutrofilov[†±]	Veľmi časté (48)	18
	Znížená hladina hemoglobínu[†±]	Veľmi časté (31)	<1

* Nežiaduce udalosti boli hodnotené podľa jednotných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti Národného onkologického ústavu (National Cancer Institute, NCI-CTCAE verzie 5.0)

[†] Na základe laboratórnych meraní.

[§] Zahŕňa viacero termínov nežiaducich reakcií.

Zahŕňa udalosti s fatálnym výsledkom.

[±] Percentá vychádzajúce z počtu pacientov s dostupným východiskovým aj najmenej jedným povýchodiskovým hodnotením.

Iné osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Spomedzi 1550 pacientov liečených BRUKINSOU v monoterapii bolo 61,3 % vo veku najmenej 65 rokov. Výskyt nežiaducich udalostí 3. alebo vyššieho stupňa bol mierne vyšší u starších pacientov liečených zanubrutinibom (69,6 % pacientov vo veku ≥ 65 oproti 62,7 % pacientov vo veku < 65 rokov). Pri porovnaní pacientov vo veku ≥ 65 rokov s mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti.

Zo 143 pacientov liečených BRUKINSOU v kombinácii s obinutuzumabom bolo 42,0 % vo veku 65 rokov alebo starších. Výskyt nežiaducich udalostí 3. alebo vyššieho stupňa bol mierne vyšší u starších pacientov liečených zanubrutinibom v kombinácii s obinutuzumabom (70,0 % pacientov vo veku ≥ 65 oproti 62,7 % pacientov vo veku < 65 rokov). Medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely v bezpečnosti.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BRUKINSY u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre BRUKINSU. Pacientov, u ktorých došlo k predávkovaniu, treba dôkladne sledovať a poskytnúť im vhodnú podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy, ATC kód: L01EL03.

Mechanizmus účinku

Zanubrutinib je inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Zanubrutinib tvorí kovalentnú väzbu s cysteínovým zvyškom v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k inhibícii aktivity BTK. BTK je signálnou molekulou dráh B-lymfocytárneho antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. V B-lymfocytoch vedie signalizácia BTK k aktivovaniu dráh potrebných na proliferáciu, prenos, chemotaxiu a adhéziu B-lymfocytov.

Farmakodynamické účinky

Obsadenosť BTK v PBMC a biopsiách lymfatických uzlín

U pacientov s malignitami B-lymfocytov sa medián obsadenosti BTK v rovnovážnom stave v mononukleárnych bunkách z periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) pri celkovej dennej dávke 320 mg udržiaval na úrovni 100 % počas 24 hodín. Medián obsadenosti BTK v rovnovážnom stave v lymfatických uzlinách po odporúčanej dávke bol na úrovni 94 % až 100 %.

Vplyv na interval QT/QTc a elektrofyziológiu srdca

Pri odporúčaných dávkach (320 mg jedenkrát denne alebo 160 mg dvakrát denne) nebol interval QTc klinicky relevantne ovplyvnený. Pri jednorazovej dávke 1,5-násobku maximálnej odporúčanej dávky (480 mg) zanubrutinib nepredĺžil interval QT v klinicky relevantnom rozsahu (t. j. ≥ 10 ms).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM)
Bezpečnosť a účinnosť BRUKINSY pri WM sa hodnotili v randomizovanej, nezaslepenej, multicentrickej štúdii porovnávajúcej zanubrutinib a ibrutinib (štúdia ASPEN, BGB-3111-302) u pacientov, ktorí v minulosti neužívali inhibítor BTK. Pacienti spĺňajúci podmienky boli vo veku najmenej 18 rokov s klinickou a definitívnou histologickou diagnózou recidivujúcej/refraktérnej WM alebo dovtedy neliečení, keď ich ošetrujúci lekár považoval za nevhodných pre štandardné režimy chemoimunoterapie. Pacienti museli spĺňať najmenej jedno kritérium liečby spomedzi kritérií konsenzuálneho panela zo siedmeho medzinárodného pracovného seminára o Waldenströmovej makroglobulinémii (International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM) a museli mať merateľné ochorenie definované sérovou hladinou IgM > 0,5 g/dl. Pacienti s mutáciou MYD88 ($MYD88^{MUT}$) boli zaradení do 1. kohorty (N = 201) a boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na užívanie 160 mg zanubrutinibu dvakrát denne (rameno A) alebo na užívanie 420 mg ibrutinibu jedenkrát denne (rameno B) až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity. Účastníci, u ktorých sa zistil divoký typ MYD88 ($MYD88^{WT}$) pomocou sekvenovania génu (odhaduje sa, že bol prítomný približne u 10 % zaradených účastníkov), boli zaradení do 2. kohorty (N = 28) a dostávali 160 mg zanubrutinibu dvakrát denne v treťom, nerandomizovanom ramene štúdie (rameno C).

V 1. kohorte ($MYD88^{MUT}$), bol medián veku 70 rokov (rozmedzie 38 až 90 rokov), pričom 71 % a 60 % pacientov liečených ibrutinibom a zanubrutinibom v uvedenom poradí bolo vo veku > 65 rokov. 33 % pacientov v ramene užívajúcom zanubrutinib a 22 % v ramene užívajúcom ibrutinib bolo vo veku > 75 rokov, 67 % bolo mužov a 91 % bolo belochov. Pri vstupe do štúdie 44 % pacientov v ramene užívajúcom ibrutinib a 46 % pacientov v ramene užívajúcom zanubrutinib malo vysoké skóre podľa medzinárodného prognostického bodovacieho systému

(International Prognostic Scoring System, IPSS). Stošesťdesiatštyri pacientov malo recidivujúce alebo refraktérne ochorenie. Medián počtu predchádzajúcich liečob bol 1 (rozmedzie 1 až 8).

Primárny ukazovateľ sa meral na základe miery úplnej odpovede (complete response, CR) alebo veľmi dobrej čiastočnej odpovede (very good partial response, VGPR) hodnotenej nezávislou hodnotiacou komisiou (independent review committee, IRC) s prispôsobením kritérií pre odpovede podľa aktualizácií zo šiesteho seminára IWWM. K sekundárnym cieľovým ukazovateľom pre 1. kohortu patria miera významnej odpovede (major response rate, MRR), dĺžka trvania odpovede, miera CR alebo VGPR zistená skúšajúcim a prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, PFS).

Testovanie zamerané na nadradenosť primárneho ukazovateľa miery VGPR alebo CR si vyžadovalo testovanie v súbore na analýzu recidívy/refraktérnosti pred testovaním v súbore na analýzu s ITT. Medián ďalšieho sledovania bol 19,4 mesiaca. Spomedzi pacientov s recidivujúcim/refraktérnym ochorením 19,8 % a 28,9 % dosiahlo VGPR alebo CR v ramene užívajúcom ibrutinib a v ramene užívajúcom zanubrutinib v uvedenom poradí. Primárny ukazovateľ účinnosti nebol významný v súbore na analýzu recidívy/refraktérnosti (2-stranná p = 0,1160). V tabuľke č. 5 sú zhrnuté odpovede, ktoré posúdila IRC pri súbore na analýzu recidívy/refraktérnosti a súboru všetkých randomizovaných pacientov (intent to treat, ITT). Odpovede boli pri zanubrutinibe pozorované vo všetkých podskupinách vrátane pacientov s $MYD88^{WT}$ (2. kohorta), ktorí mali mieru VGPR alebo CR 26,9 % a MRR 50 %.

Tabuľka č. 5: Primárna analýza odpovede ochorenia hodnotenej nezávislou hodnotiacou komisiou (štúdia ASPEN)

	Recidivujúce/ Refraktérne ochorenie		**ITT**	
Kategória odpovede	**Ibrutinib N = 81**	**Zanubrutinib N = 83**	**Ibrutinib N = 99**	**Zanubrutinib N = 102**
Medián doby ďalšieho sledovania, mesiace (rozmedzie)	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)
Miera VGPR alebo CR, n (%)	**16 (19,8)**	**24 (28,9)**	19 (19,2)	29 (28,4)
95 % IS [a]	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Rozdiel rizika (%) [b]	10,7		10,2	
95 % IS [a]	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
Hodnota p [c]	**0,1160**			
MRR (PR alebo lepšia), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % IS [a]	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Rozdiel rizika (%) [b]	-3,5		-0,5	
95 % IS	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Dĺžka trvania významnej odpovede				
Miera bez výskytu udalostí po 18 mesiacoch, % (95 % IS)[d]	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Percentá vychádzajú z N.
[a] 2-stranný Clopperov-Pearsonov 95 % interval spoľahlivosti.

[b] Spoločný rozdiel rizika podľa Mantela-Haenszela s 95 % intervalom spoľahlivosti vypočítaný podľa normálnej aproximácie a Satovej štandardnej chyby stratifikovaných na základe stratifikačných faktorov podľa IRT (kategórie CXCR4 WT a UNK sú skombinované) a podľa vekovej skupiny (≤ 65 rokov a > 65 rokov). Ibrutinib predstavuje referenčnú skupinu.
[c] Na základe testu CMH stratifikovaného na základe stratifikačných faktorov podľa IRT (kategórie CXCR4 WT a UNK sú skombinované) a podľa vekovej skupiny (≤ 65 rokov a > 65 rokov)
[d] Miery bez výskytu udalostí sú odhadnuté metódou podľa Kaplana-Meiera s 95% IS odhadovaným podľa Greenwoodho vzorca.

Na základe aktualizovanej uzávierky pre údaje bola miera prežívania bez progresie ochorenia bez výskytu udalostí na základe hodnotenia skúšajúcim 77,6 % oproti 84,9 % po 30 mesiacoch (ibrutinib v porovnaní so zanubrutinibom), pričom odhadovaná celková miera rizika bola 0,734 (95 % IS: 0,380; 1.415).

Pacienti s lymfómom okrajovej zóny (MZL)

Účinnosť zanubrutinibu sa hodnotila v otvorenom, multicentrickom, jednoramennom skúšaní fázy 2 u 68 pacientov s MZL, ktorí dostávali najmenej jednu predchádzajúcu liečbu na báze anti-CD20 (štúdia MAGNOLIA, BGB-3111-214). Dvadsaťšesť (38,2 %) pacientov malo extranodálnu MZL, 26 (38,2 %) malo nodálnu MZL, 12 (17,6 %) malo splenickú MZL a u 4 (6 %) pacientov bol podtyp neznámy. Zanubrutinib sa podával perorálne v dávke 160 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Medián veku pacientov bol 70 rokov (rozsah: 37 až 95) a 53 % pacientov boli muži. Medián času od prvej diagnózy bol 61,5 mesiaca (rozsah: 2,0 až 353,6). Medián počtu predchádzajúcich liečob bol 2 (rozsah: 1 až 6), pričom 27,9 % pacientov podstúpilo najmenej 3 línie systémovej liečby; 98,5 % (n = 67) pacientov predtým užívalo chemoterapiu na báze rituximabu a 85,3 % (n = 58) pacientov predtým užívalo liečbu alkylačnými látkami; 5,9 % pacientov (n = 4) predtým podstúpilo transplantáciu kmeňových buniek. Šesťdesiattri (92,6 %) malo východiskovú výkonnosť podľa ECOG 0 alebo 1. Dvadsaťdva (32,4 %) pacientov malo pri zaradení do štúdie refraktérne ochorenie.

Odpoveď nádoru sa v oboch štúdiách hodnotila podľa Luganskej klasifikácie z roku 2014 a primárnym ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede podľa hodnotenia nezávislej hodnotiacej komisie (IRC) (tabuľka č. 6).

Tabuľka č 6: Výsledky účinnosti u pacientov s MZL podľa nezávislej hodnotiacej komisie (štúdia MAGNOLIA)

	Štúdia BGB-3111-214 (N = 66)[a]
ORR (95 % IS)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Medián DoR v mesiacoch (95 % IS)	NE (25,0; NE)
Miera udalostí bez DOR [b] po 24 mesiacoch, % (95% IS)	72,9 (54,4; 84,9)
Medián ďalšieho sledovania v rámci klinickej štúdie v mesiacoch (min., max.)	28,04 (1,64; 32,89)

[a] Dvaja pacienti v štúdii BGB-3111-214 neboli hodnotiteľní z hľadiska účinnosti z dôvodu centrálneho potvrdenia transformácie MZL na difúzny veľkobunkový lymfóm B-lymfocytov.
[b] Miery bez výskytu udalostí sú odhadnuté metódou podľa Kaplana-Meiera s 95% IS odhadovaným podľa Greenwoodovho vzorca.
ORR: celková miera odpovede, CR: úplná odpoveď, PR: čiastočná odpoveď, DoR: trvanie odpovede, IS: interval spoľahlivosti, NE: nie je možné odhadnúť

V štúdii BGB-3111-214 bol medián času do odpovede 2,79 mesiaca (rozsah: 1,7 až 11,1 mesiaca). Po uplynutí mediánu ďalšieho sledovania v rámci klinickej štúdie 28,04 mesiacov (rozmedzie: 1,64 až 32,89 mesiacov) medián trvania odpovede (DOR) na základe hodnotenia IRC nebol dosiahnutý (95 %

IS 25,0 mesiacov až NE), a celkovo u 72,9 % (95% IS 54,4 až 84,9) odpovedajúcich účastníkov sa odhadovalo, že nedošlo k výskytu udalosti po 24 mesiacoch od počiatočnej odpovede.

Celkové miery odpovedí podľa jednotlivých podtypov MZL (extranodálna, nodálna a splenická) boli podobné.

Pacienti s chronickou lymfocytárnou leukémiou (CLL)

Účinnosť BRUKINSY u pacientov s CLL sa hodnotila v randomizovaných kontrolovaných skúšaniach.

Štúdia SEQUOIA (BGB-3111-304): 3. fáza medzinárodného, nezaslepeného, randomizovaného klinického skúšania zanubrutinibu v porovnaní s bendamustínom plus rituximabom (BR) u pacientov s predtým neliečenou CLL

Štúdia SEQUOIA (BGB-3111-304) je 3. fáza randomizovaného, multicentrického, nezaslepeného, aktívne kontrolovaného skúšania zanubrutinibu v monoterapii a bendamustínu v kombinácii s rituximabom u 479 pacientov s predtým neliečenou CLL bez 17p delécie (del(17p)) (rameno A a B; 1. kohorta). Rameno C (2. kohorta) je multicentrické, jedno-ramenné skúšanie zanubrutinibu v monoterapii u 110 pacientov s predtým neliečenou CLL s centrálne potvrdenou del(17p).

Do obidvoch kohort boli zaradení pacienti vo veku od 65 rokov, ako aj pacienti vo veku od 18 do 65 rokov, ktorí neboli vhodní pre chemoimunoterapiu fludarabínom, cyklofosfamidom a rituximabom (FCR).

Demografické a východiskové charakteristiky boli pri porovnaní ramena A (zanubrutinib) s ramenom B (BR) 1. kohorty celkovo vyrovnané. V obidvoch ramenách bol medián veku 70,0 rokov, pričom bol mierne vyšší podiel pacientov vo veku ≥ 75 rokov (26,1 %) v ramene A v porovnaní s ramenom B (22,3 %) a o niečo nižší podiel pacientov vo veku 65 – 75 rokov (55,2 %) v skupine A v porovnaní s ramenom B (58,4 %). V 1. kohorte 92,7 % pacientov malo východiskové skóre výkonnosti podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 alebo 1 (93,7 % v ramene A a 91,6 % v ramene B). V 2. kohorte (rameno C so zanubrutinibom) 87,3 % pacientov malo východiskové skóre výkonnosti podľa ECOG 0 alebo 1.

Demografické a východiskové charakteristiky boli pri porovnaní ramena A (zanubrutinib) v 1. kohorte s ramenom C (zanubrutinib) v 2. kohorte takisto celkovo vyrovnané.

V 1. kohorte bola randomizácia stratifikovaná podľa veku (< 65 rokov oproti veku ≥ 65 rokov), podľa Binetovho stupňa (C verzus A alebo B), podľa stavu mutácie premenlivej oblasti ťažkých reťazcov imunoglobulínu (IGHV) (mutovaný verzus nemutovaný) a podľa geografickej oblasti (Severná Amerika verzus Európa verzus Ázia-Tichomorie). Celkovo bolo randomizovaných 479 pacientov (súbor pacientov s úmyslom liečiť sa [ITT] na analýzu), 241 z nich pre užívanie kontinuálnej monoterapie zanubrutinibom a 238 pre absolvovanie 6 cyklov liečby bendamustínom a rituximabom (BR).

V 1. kohorte pacienti v ramene A užívajúcom zanubrutinib užívali 160 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity. V ramene B pacienti užívali bendamustín v dávke 90 mg/m^2/deň v prvé 2 dni každého cyklu počas 6 cyklov a rituximab v dávke 375 mg/m^2 v 1. cykle a v dávke 500 mg/m^2 v 2. až 6. cykle. Každý liečebný cyklus pozostával približne z 28 dní. V 2. kohorte (rameno C) pacienti užívali zanubrutinib v dávke 160 mg dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

V 1. kohorte primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) na základe hodnotenia nezávislou centrálnou hodnotiacou komisiou (IRC). K sekundárnym ukazovateľom patrila celková miera odpovede na základe hodnotenia IRC.

V 1. kohorte bol medián dĺžky trvania ďalšieho sledovania PFS 25,0 mesiacov (rozmedzie: 0,0 až 41,4). Miera PFS po 24 mesiacoch bola 85,5 % (95 % IS: 80,1; 89,6) v prípade zanubrutinibu a 69,5 % (95 % IS: 62,4; 75,5) v prípade BR. V 2. kohorte bol medián dĺžky trvania ďalšieho sledovania PFS 27,9 mesiacov (rozmedzie: 1,0 až 38,8) a miera PFS po 24 mesiacoch bola 88,9 % (95 % IS: 81,3;

93,6). Celková miera odpovede (ORR) hodnotená IRC v 2. kohorte bola 90,0 % (95 % IS: 82,8; 94,9). Medián dĺžky času, ktorý uplynul po najmenej čiastočnú odpoveď, podľa hodnotenia IRC bol 2,89 mesiacov (rozmedzie: 1,8; 14,2) a 2,86 mesiacov (rozmedzie: 1,9; 13,9) v ramene užívajúcom zanubrutinib 1. kohorty a 2. kohorty v uvedenom poradí.

Výsledky účinnosti u 1. kohorty sú uvedené v Tabuľka č. 7. Kaplanove-Meierove krivky PFS u obidvoch ramien v 1. kohorte sú zobrazené v Graf č. 1.

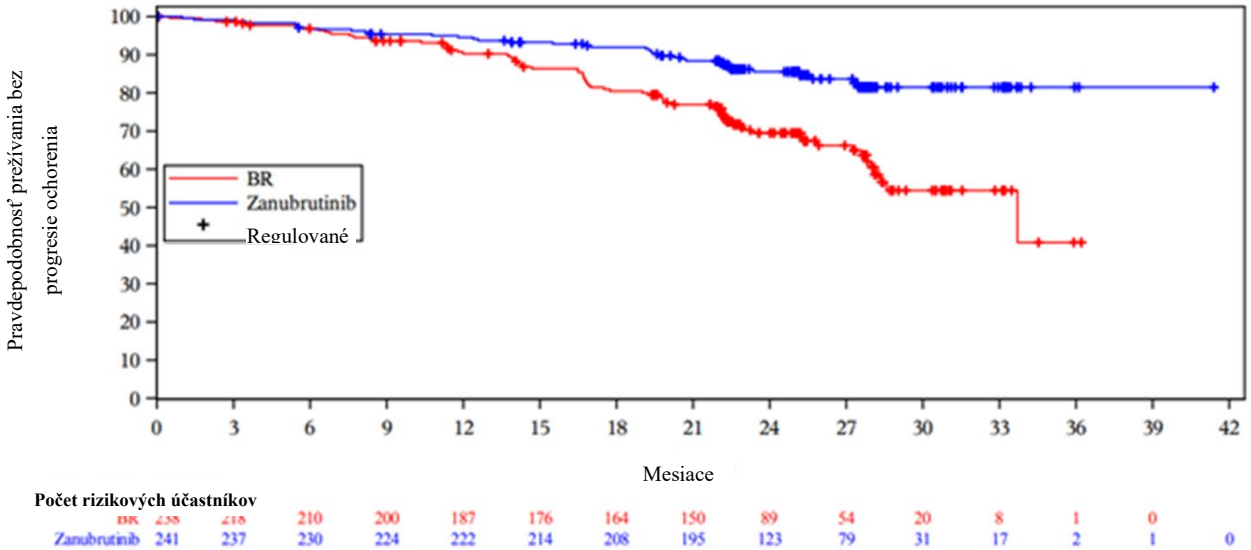
Tabuľka č. 7: Výsledky účinnosti v štúdii SEQUOIA

	1. kohorta* Pacienti bez Del(17p)	
Ukazovateľ	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Bendamustíne + rituximab (N = 238)**
Prežívanie bez progresie†		
Počet udalostí, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresia ochorenia, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Úmrtie, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Medián (95 % IS), mesiace [a]	NE (NE, NE)	33,7 (28,1; NE)
Pomer rizika (95 % IS) [b]	0,42 (0,28; 0,63)	
P hodnota [c]	<0,0001	
Celková miera odpovede† % (95 % IS)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Celková miera odpovede: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: complete response = úplná odpoveď, CRi: complete response with incomplete haematopoietic recovery = úplná odpoveď s neúplnou hematopoetickou remisiou, nPR: nodular partial response = nodulárna čiastočná odpoveď, PR: partial response = čiastočná odpoveď, PR: partial response with lymphocytoma = čiastočná odpoveď s lymfocytómom, IS: interval spoľahlivosti, NE: neodhadnuteľné, medián času ďalšieho sledovania PFS bol 25,0 mesiacov (95 % IS: 24,6; 25,2).
* Súbor účastníkov s ITT na analýzu
† Hodnotené nezávislou centrálnou hodnotiacou komisiou.
a Na základe odhadov podľa Kaplana-Meiera.
b Na základe Coxovho modelu regresie použitím bendamustínu + rituximabu ako referenčnej skupiny.
c Na základe stratifikovaného testu log-rank.

Pri aktualizovanej ad hoc analýze s mediánom ďalšieho sledovania PFS 33,5 mesiacov PFS hodnotená skúšajúcim zostalo konzistentné s primárnou analýzou pri HR 0,33 (95 % IS: 0,22 až 0,48; deskriptívna hodnota P < 0,0001) v ramene užívajúcom zanubrutinib v porovnaní s ramenom užívajúcim BR. Medián PFS nebol dosiahnutý v ramene užívajúcom zanubrutinib a v ramene užívajúcom BR bol medián 39,2 mesiacov. Po 36 mesiacoch od randomizácie sa odhadovalo, že 83,6 % pacientov liečených zanubrutinibom a 55,1 % pacientov liečených BR je bez progresie ochorenia a žijúcich. Pri mediáne ďalšieho sledovania 35,8 mesiacov medián celkového prežívania (OS) nebol dosiahnutý v žiadnom ramene; odhadovaná miera OS po 36 mesiacoch bola 90,9 % (95 % IS: 86,3 až 94,0) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 89,5 % (95 % IS: 84,2 až 93,1) v ramene užívajúcom BR v uvedenom poradí.

Graf č. 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa hodnotenia IRC v 1. kohorte v rámci štúdie SEQUOIA (populácia s ITT)



Štúdia ALPINE (BGB-3111-305): 3. fáza randomizovaného klinického skúšania zanubrutinibu v porovnaní s ibrutinibom u pacientov s recidivujúcou/refraktérnou (R/R) CLL

Štúdia ALPINE (BGB-3111-305) je 3. fáza randomizovaného, multicentrického, nezaslepeného, aktívne kontrolovaného skúšania. Do skúšania bolo zaradených 652 pacientov s recidivujúcou alebo refraktérnou CLL po najmenej jednej predchádzajúcej systémovej liečbe. Pacienti boli randomizovaní pre užívanie zanubrutinibu v perorálnej dávke 160 mg dvakrát denne alebo pre užívanie ibrutinibu v perorálnej dávke 420 mg jedenkrát denne nepretržite až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľnej toxicity.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa veku (< 65 rokov oproti veku ≥ 65 rokov), podľa geografickej oblasti (Čína oproti ostatným krajinám), podľa stavu refraktérnosti (áno alebo nie) a podľa stavu mutácie del(17p)/*TP53* (prítomná alebo neprítomná).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli pri porovnaní liečebných ramien celkovo vyrovnané v súbore účastníkov s ITT na analýzu a u prvých 415 randomizovaných pacientov.

V súbore účastníkov s ITT na analýzu medián veku bol 67,0 rokov v ramene užívajúcom zanubrutinib a 68,0 rokov v ramene užívajúcom ibrutinib. Väčšina pacientov v obidvoch ramenách mala PS podľa ECOG 0 alebo 1 (97,9 % v ramene užívajúcom zanubrutinib; 96,0 % v ramene užívajúcom ibrutinib). Podobné demografické a východiskové charakteristiky boli pozorované u prvých 415 randomizovaných pacientov. Medián počtu predchádzajúcich línií systémovej liečby je 1,0 v prípade ramena užívajúceho zanubrutinib (rozmedzie 1 až 6) a 1,0 v prípade ramena užívajúceho ibrutinib (rozmedzie 1 až 8) v súbore účastníkov s ITT na analýzu aj u prvých 415 randomizovaných pacientov.

Pacienti predtým liečení inhibítorom BTK boli vylúčení z klinickej štúdie 305 a k dispozícii sú obmedzené údaje o zanubrutinibe po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BCL 2.

Z celkovo 652 pacientov 327 bola pridelená monoterapia zanubrutinibom, 325 bola pridelená monoterapia ibrutinibom. Hodnotenie účinnosti vychádza z vopred špecifikovanej predbežnej analýzy u prvých 415 randomizovaných pacientov populácie s ITT. Z tohto počtu 207 bolo randomizovaných pre monoterapiu zanubrutinibom, 208 pre monoterapiu ibrutinibom. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke č. 8.

Primárnym ukazovateľom bola celková miera odpovede (ORR, definovaná ako najmenej čiastočná odpoveď).

Pri vopred špecifikovanej predbežnej analýze ORR u prvých 415 randomizovaných pacientov zanubrutinib preukázal non-inferioritu (1-stranná p <0.0001) a superioritu (2-stranná p = 0,0006) oproti ibrutinibu v primárnom ukazovateli ORR špecifikovanom protokolom podľa hodnotenia skúšajúcim. Pri odpovedi definovanej IRC sa takisto preukázala non-inferiorita zanubrutinibu oproti ibrutinibu (1-stranná p < 0,0001). Pri záverečnej analýze ORR je ORR podľa hodnotenia skúšajúcim naďalej vyššia (79,5 % verzus 71,1 %) v ramene užívajúcom zanubrutinib oproti ramenu užívajúcemu ibrutinib (deskriptívna p = 0,0133); ORR definovaná IRC bola takisto významne vyššia v ramene užívajúcom zanubrutinib oproti ramenu užívajúcemu ibrutinib, čo preukázalo superioritu (80,4 % verzus 72,9 % v uvedenom poradí; 2-stranná p = 0,0264).

Tabuľka č. 8: Výsledky účinnosti v štúdii ALPINE (záverečná analýza u všetkých 415 randomizovaných pacientov) podľa hodnotenia skúšajúcim (primárny ukazovateľ definovaný protokolom) a IRC

	Hodnotené skúšajúcim (primárny ukazovateľ definovaný protokolom)		**Hodnotené IRC**	
Ukazovateľ	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**
Celková miera odpovede[§] n (%) (95 % IS)	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)
Pomer rizika [a] (95 % IS)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Non-inferiorita [b]	1-stranná p-hodnota <0,0001		1-stranná p-hodnota <0,0001	
Superiorita [c]	2-stranná p-hodnota 0,0006		2-stranná p-hodnota 0,0121	
Dĺžka trvania odpovede [d]: miera stavu bez výskytu udalosti po 12 mesiacoch % (95 % IS)	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 miera odpovede: CR + CRi + nPR + PR, CR: complete response = úplná odpoveď, CRi: complete response with incomplete haematopoietic recovery = úplná odpoveď s neúplnou hematopoetickou remisiou, nPR: nodular partial response = nodulárna čiastočná odpoveď, PR: partial response = čiastočná odpoveď, IS: interval spoľahlivosti
Medián trvania odpovede podľa hodnotenia skúšajúcim nebol dosiahnutý v ramene užívajúcom zanubrutinib pri záverečnej analýze, medián ďalšieho sledovania v rámci štúdie bol 15,31 mesiacov (rozmedzie: 0,1; 23,1) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 15,43 mesiacov (rozmedzie: 0,1; 26,0) v ramene užívajúcom ibrutinib.
§ Hypotéza preverujúca noninferioritu ORR pri predbežnej analýze vychádza z prvých 415 randomizovaných pacientov iba s 1-strannou úrovňou významnosti 0.005.
[a] Pomer odpovede: odhadovaný pomer celkovej miery odpovede v ramene užívajúcom zanubrutinib vydelený celkovou mierou odpovede v ramene užívajúcom ibrutinib.
[b] Stratifikovaný test oproti nulovému pomeru odpovede 0,8558.
[c] Stratifikovaný Cochranov-Mantelov-Haenszelov test.
[d] Odhad podľa Kaplana-Meiera.

Medián času, ktorý uplynul po odpoveď, podľa hodnotenia skúšajúcim pri predbežnej analýzy ORR u prvých 415 randomizovaných pacientov bol 5,59 mesiacov (rozmedzie: 2,7; 14,1) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 5,65 mesiacov (rozmedzie: 2,8; 16,7) v ramene užívajúcom ibrutinib. Výsledky hodnotené IRC boli konzistentné (5,55 mesiacov verzus 5,63 mesiacov v ramene užívajúcom zanubrutinib a v ramene užívajúcom ibrutinib v uvedenom poradí). Pri záverečnej analýze ORR u všetkých 652 randomizovaných pacientov medián dĺžky času po odpoveď zostal nezmenený (5,59 mesiacov verzus 5,65 mesiacov podľa hodnotenia skúšajúcim a 5,52 mesiacov verzus 5,62 mesiacov podľa hodnotenia IRC v ramene užívajúcom zanubrutinib a v ramene užívajúcom ibrutinib v uvedenom poradí).

U pacientov s mutáciou del(17p) u prvých 415 randomizovaných pacientov ORR hodnotená skúšajúcim bola 83,3 % (95 % IS 62,5; 95,3; 20 z 24 pacientov) v ramene užívajúcom zanubrutinib a

53,8 % (95 % IS 33,4; 73,4; 14 z 26 pacientov) v ramene užívajúcom ibrutinib. Na základe hodnotenia IRC ORR bola 79,2 % (95 % IS 57,8; 92,9; 19 z 24 pacientov) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 61,5 % (95 % IS 40,6; 79,8; 16 z 26 pacientov) v ramene užívajúcom ibrutinib. Pri záverečnej analýze ORR u všetkých 652 randomizovaných pacientov ORR hodnotená skúšajúcim bola 86,7 % (95 % IS 73,2; 94,9; 39 zo 45 pacientov s mutáciou del(17p)) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 56,0 % (95 % IS 41,3; 70,0; 28 z 50 pacientov s mutáciou del(17p)) v ramene užívajúcom ibrutinib. Na základe hodnotenia IRC ORR bola 86,7 % (95 % IS 73,2; 94,9; 39 z 45 pacientov s mutáciou del(17p)) v ramene užívajúcom zanubrutinib a 64,0 % (95 % IS 49,2; 77,1; 32 z 50 pacientov s mutáciou del(17p)) v ramene užívajúcom ibrutinib.

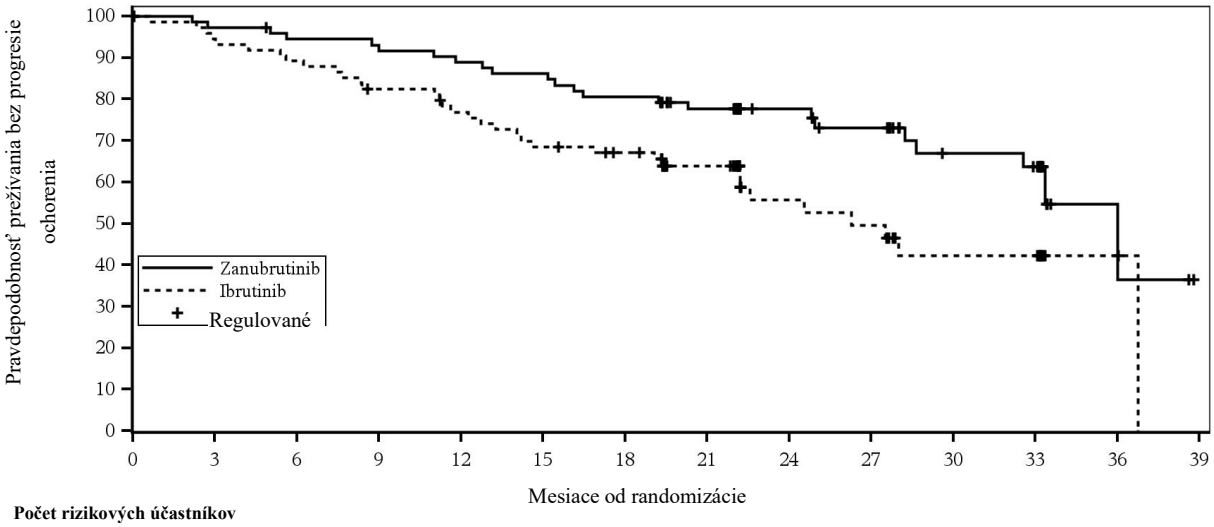
Vo vopred stanovenom čase záverečnej analýzy PFS (dátum uzávierky 8. augusta 2022) bolo zaradených spolu 652 pacientov. Medián času ďalšieho sledovania PFS bol 28,1 mesiaca na základe hodnotenia skúšajúcim a 30,7 mesiaca na základe hodnotenia IRC. Preukázala sa superiorita zanubrutinibu pri PFS v porovnaní s ibrutinibom na základe hodnotenia skúšajúcim aj IRC. Výsledky účinnosti pri PFS sú uvedené v tabuľke 9 a graf Kaplana-Meiera pre PFS na základe hodnotenia IRC sa nachádza na graf č. 2.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v štúdii ALPINE (vopred stanovená záverečná analýza PFS u všetkých 652 randomizovaných pacientov) na základe hodnotenia skúšajúcim a IRC (dátum uzávierky 8. augusta 2022)

Ukazovateľ	**Hodnotené skúšajúcim**		**Nezávisle hodnotené**	
	Zanubrutinib (N = 327)	**Ibrutinib (N = 325)**	**Zanubrutinib (N = 327)**	**Ibrutinib (N = 325)**
Prežívanie bez progresie				
Udalosti, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Pomer rizika[a] (95 % IS)	0,65 (0,49, 0,86)		0,65 (0,49, 0,86)	
2-stranná hodnota p[b]	0,0024		0,0024	

[a] Na základe stratifikovaného Coxovho regresného modelu s ibrutinibom ako referenčnou skupinou.
[b] Na základe stratifikovaného log-rank testu.

Graf č. 2: Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie ochorenia na základe nezávislej centrálnej kontroly (ITT) (dátum uzávierky 8. augusta 2022)

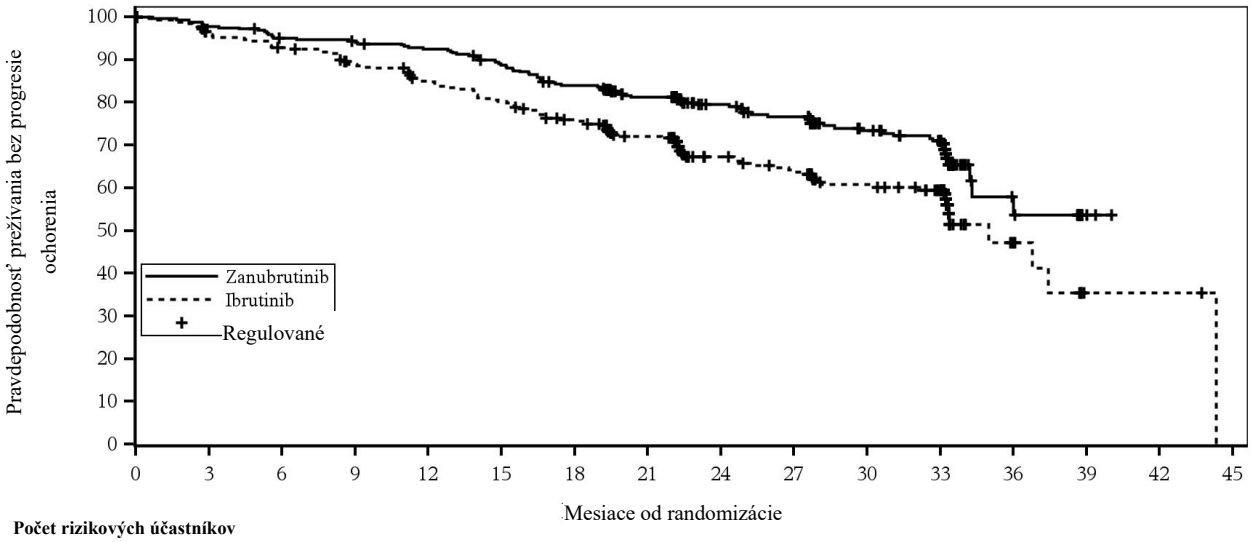


Počet rizikových účastníkov

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

U pacientov s mutáciou del(17p)/TP53 bol pomer rizika pre prežívanie bez progresie ochorenia na základe hodnotenia skúšajúcim 0,53 (95 % IS 0,31, 0,88). Na základe nezávislej kontroly bol pomer rizika 0,52 (95 % IS 0,30, 0,88) (graf č. 3).

Graf č 3: Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie ochorenia na základe nezávislej centrálnej kontroly u pacientov s mutáciou Del 17P alebo TP53 (ITT) (dátum uzávierky 8. augusta 2022)



Počet rizikových účastníkov

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

Pri odhadovanom mediáne ďalšieho sledovania 32,8 mesiaca sa v žiadnom ramene nedosiahol medián celkového prežívania, pričom u 17 % pacientov sa vyskytla udalosť.

Pacienti s folikulárnym lymfómom (FL)

Účinnosť zanubrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom v porovnaní s obinutuzumabom sa hodnotila v skúšaní ROSEWOOD (BGB-3111-212), randomizovanom, nezaslepenom, multicentrickom skúšaní fázy 2. Celkovo bolo zaradených 217 pacientov s recidivujúcim (definovaným progresiou ochorenia po ukončení poslednej terapie) alebo refraktérnym (definovaným ako nedosiahnutie CR alebo PR na poslednú terapiu) folikulárnym lymfómom (FL) 1. – 3a. stupňa, ktorí predtým dostali najmenej dve predchádzajúce systémové liečby vrátane protilátky anti-CD20 a vhodnej kombinovanej liečby na báze alkylačných látok. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 buď aby užívali zanubrutinib 160 mg perorálne dvakrát denne až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity v kombinácii s obinutuzumabom 1 000 mg intravenózne (rameno A), alebo samotný obinutuzumab (rameno B). Obinutuzumab sa podával v 1., 8. a 15. deň prvého cyklu, potom v 1. deň 2. – 6. cyklu. Každý cyklus trval 28 dní. Pacienti dostávali voliteľne udržiavaciu dávku obinutuzumabu, jednu infúziu každý druhý cyklus, maximálne 20 dávok.

Pacienti randomizovaní do ramena s obinutuzumabom mohli prejsť na kombináciu zanubrutinib plus obinutuzumab v prípade progresívneho ochorenia alebo absencie odpovede (definovanej ako stabilné ochorenie ako najlepšia odpoveď) po 12 cykloch.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa počtu predchádzajúcich línií liečby (2 až 3 verzus >3), stavu refraktérnosti na rituximab (áno verzus nie) a geografickej oblasti (Čína verzus iné krajiny).

Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli u 217 randomizovaných pacientov v ramene s kombináciou zanubrutinibu a v ramene s monoterapiou obinutuzumabom vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 64 rokov (rozpätie: 31 až 88), 49,8 % tvorili muži a 64,1 % belosi. Väčšina (97,2 %) pacientov mala východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 alebo 1.

Pri skríningu bola väčšina pacientov v štádiu III alebo IV podľa Ann Arbor (179 pacientov [82,5 %]). Osemdesiatosem pacientov (40,6 %) malo rozsiahle ochorenie (definované ako ≥1 cieľová lézia s priemerom ≥5 cm vo východiskovom stave). Sto dvadsaťtri pacientov (56,7 %) splnilo kritériá GELF.

Medián počtu predchádzajúcich línií protinádorovej liečby bol 3 (rozsah: 2 až 11 línií). Všetkých 217 pacientov dostalo ≥2 predchádzajúce línie liečby, ktoré zahŕňali liečbu rituximabom (ako monoterapiu alebo v kombinácii s chemoterapiou), a 59 z 217 pacientov (27,2 %) dostalo >3 predchádzajúce línie liečby. Z 217 pacientov bolo 114 (52,5 %) refraktérnych na rituximab (definované ako zlyhanie odpovede na akúkoľvek predchádzajúcu liečbu obsahujúcu rituximab alebo progresia ochorenia počas takejto liečby [monoterapia alebo kombinácia s chemoterapiou] alebo progresia v priebehu 6 mesiacov od poslednej dávky rituximabu v rámci indukčnej alebo udržiavacej liečby). Dvanásť (5,5 %) pacientov dostalo predtým obinutuzumab.

Z celkového počtu 217 pacientov bolo 145 randomizovaných do ramena s kombináciou zanubrutinibu a 72 do ramena s monoterapiou obinutuzumabom. Medián času ďalšieho sledovania bol 20,21 mesiaca v ramene kombinácie zanubrutinibu a obinutuzumabu a 20,40 mesiaca v ramene monoterapie obinutuzumabom. Medián trvania expozície zanubrutinibu bol 12,16 mesiaca.

Zo 72 pacientov randomizovaných v ramene s monoterapiou obinutuzumabom 35 prešlo na kombinovanú liečbu.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola celková miera odpovede (definovaná ako čiastočná odpoveď alebo úplná odpoveď) stanovená nezávislým centrálnym hodnotením pomocou Luganskej klasifikácie pre NHL. Hlavné sekundárne ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede (DOR), prežívanie bez progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS).

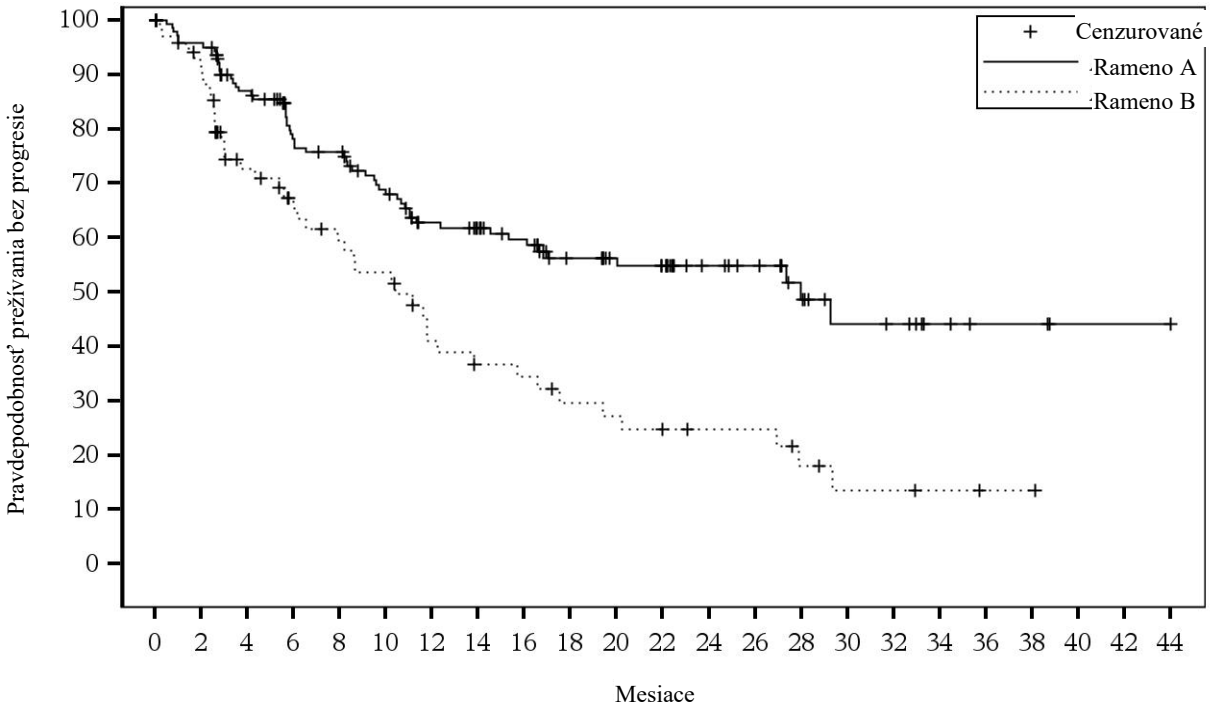
Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke č. 10 a na obrázku č. 4.

Tabuľka č. 10: Výsledky účinnosti podľa nezávislého centrálneho hodnotenia (ITT) (skúšanie ROSEWOOD)

	Zanubrutinib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**
Celková miera odpovede, n (%) (95 % IS[a])	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
Hodnota p[b]	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
Trvanie odpovede (v mesiacoch)		
Medián (95 % IS)[c]	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
Miera DOR po 12 mesiacoch (95 % IS)[d]	72,8 (62,1; 80,9)	55,1 (34,4; 71,6)
Miera DOR po 18 mesiacoch (95 % IS)[d]	69,3 (57,8; 78,2)	41,9 (22,6; 60,1)
Prežívanie bez progresie ochorenia (v mesiacoch)		
Medián (95 % IS)[c]	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Celková miera odpovede: CR + PR, CR: úplná odpoveď, PR: čiastočná odpoveď
[a] Odhadnuté pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy.
[b] Cochran-Mantel-Haenszelova metóda stratifikovaná podľa stavu refraktérnosti na rituximab, počtu predchádzajúcich línií liečby a geografického regiónu na IRT.
[c] Mediány odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou; 95 % IS odhadnuté Brookmeyerovou a Crowleyho metódou.
[d] DOR miery odhadnuté Kaplanovou-Meierovou metódou; 95 % IS odhadnuté pomocou Greenwoodovho vzorca. DOR nebola kontrolovaná chyba typu I a CI sú nominálneho charakteru.

Obrázok č. 4: Kaplan-Meierov graf prežívania bez progresie podľa nezávislého centrálneho hodnotenia (ITT)



Počet rizikových pacientov:

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		

Celkové prežívanie
Dvadsaťdeväť pacientov (20,0 %) v kombinovanom ramene a 22 pacientov (30,6 %) v ramene s monoterapiou obinutuzumabom zomrelo. Po 18 mesiacoch bola celková miera prežívania 84,6 % (95 % IS: 77,1; 89,8) v kombinovanom ramene a 73,5 % (95 % IS: 60,7; 82,7) v ramene s monoterapiou obinutuzumabom. Analýza OS môže byť ovplyvnená 35 pacientmi (48,6 %), ktorí prešli z ramena monoterapie obinutuzumabom do ramena kombinovanej liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s BRUKINSOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu lymfoplazmocytového lymfómu a pre liečbu zrelých B-bunkových neoplaziem (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálna plazmatická koncentrácia zanubrutinibu (C_{max}) a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie lieku v priebehu času (AUC) sa zvyšujú úmerne v rozmedzí dávok od 40 mg do 320 mg (0,13-násobok až 1-násobok odporúčanej celkovej dennej dávky). Po opakovanom podaní počas jedného týždňa sa pozorovala obmedzená systémová akumulácia zanubrutinibu.

Geometrický priemer (% CV) dennej hodnoty AUC zanubrutinibu v ustálenom stave je 2 099 (42 %) ng·h/ml po dávke 160 mg dvakrát denne a 1 917 (59 %) ng·h/ml po dávke 320 mg jedenkrát denne. Geometrický priemer (% CV) hodnoty C_{max} zanubrutinibu v ustálenom stave je 299 (56 %) ng/ml po dávke 160 mg dvakrát denne a 533 (55 %) ng/ml po dávke 320 mg jedenkrát denne.

Absorpcia

Medián hodnoty t_{max} zanubrutinibu je 2 hodiny. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v hodnotách AUC alebo C_{max} zanubrutinibu po podaní jedla s vysokým obsahom tuku (približne 1 000 kalórií s 50 % celkovým kalorickým obsahom tuku) zdravým účastníkom.

Distribúcia

Geometrický priemer (% CV) zdanlivého distribučného objemu zanubrutinibu v ustálenom stave počas terminálnej fázy (Vz/F) bol 522 l (71 %). Väzba zanubrutinibu na plazmatické proteíny je približne 94 % a pomer v krvi a plazme bol 0,7 – 0,8.

Metabolizmus

Zanubrutinib je primárne metabolizovaný cytochrómom P450(CYP)3A.

Eliminácia

Priemerný polčas ($t_{½}$) zanubrutinibu je približne 2 až 4 hodiny po jednorazovej perorálnej 160 mg alebo 320 mg dávke zanubrutinibu. Geometrický priemer (% CV) zdanlivého klírensu (CL/F) perorálneho zanubrutinibu v terminálnej fáze bol 128 (61 %) l/h. Po podaní jednorazovej rádioaktívne značenej dávky 320 mg zanubrutinibu zdravým účastníkom sa približne 87 % dávky vylúčilo v stolici (38 % v nezmenenom stave) a 8 % v moči (menej ako 1 % v nezmenenom stave).

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Vek (19 až 90 rokov, priemerný vek 65 ± 12,5 roka) nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku zanubrutinibu na základe populačnej FK analýzy (N = 1291).

Pediatrická populácia

U pacientov mladších ako 18 rokov neboli vykonané žiadne farmakokinetické štúdie zanubrutinibu.

Pohlavie

Pohlavie (872 mužov a 419 žien) nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku zanubrutinibu na základe populačnej FK analýzy.

Rasa
Rasa (964 belochov, 237 Ázijčanov, 30 černochov a 25 v kategórii Iná) nemala žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku zanubrutinibu na základe populačnej FK analýzy.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť (36 až 149 kg, priemerná hmotnosť 76,5 ± 16,9 kg) nemala žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku zanubrutinibu na základe populačnej FK analýzy (N = 1291).

Porucha funkcie obličiek

Zanubrutinib podlieha minimálnej eliminácii obličkami. Na základe populačnej FK analýzy mierna a stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥ 30 ml/min odhadom podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice) nemali žiadny vplyv na expozíciu zanubrutinibu. Analýza vychádzala z počtu 362 pacientov s normálnou funkciou obličiek, 523 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, 303 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, 11 pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a jedného pacienta s ESRD. Nie sú známe vplyvy závažnej poruchy funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) a dialýzy na farmakokinetiku zanubrutinibu.

Porucha funkcie pečene

Celková hodnota AUC zanubrutinibu sa zvýšila o 11 % u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha), o 21 % u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a o 60 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Hodnota AUC pre nenaviazaný zanubrutinib sa zvýšila o 23 % u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha), o 43 % u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a o 194 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) oproti účastníkom s normálnou funkciou pečene. Bola pozorovaná významná korelácia medzi skóre podľa Childa-Pugha, východiskovou hladinou albumínu v sére, východiskovou hladinou bilirubínu v sére a východiskovým protrombínovým časom a hodnotou AUC pre nenaviazaný zanubrutinib.

Štúdie *in vitro*

Enzýmy CYP

Zanubrutinib je slabým induktorom CYP2B6 a CYP2C8. Zanubrutinib nie je induktorom CYP1A2.

Súbežné podávanie spolu so substrátmi/inhibítormi transportérov

Zanubrutinib je pravdepodobne substrátom P-gp. Zanubrutinib nie je substrátom ani inhibítorom OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

Farmakodynamické interakcie

Štúdia *in vitro* preukázala, že potenciálna farmakodynamická interakcia medzi zanubrutinibom a rituximabom je nízka a je nepravdepodobné, že by zanubrutinib interferoval s účinkom cytotoxicity závislej od protilátok (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) vyvolaným protilátkami proti CD20.
Štúdie *in vitro*, *ex vivo* a štúdie vykonané na zvieratách preukázali, že zanubrutinib nemal žiadne alebo len minimálne účinky na aktiváciu krvných doštičiek, expresiu glykoproteínu a tvorbu trombu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Celková toxicita

Celkové toxikologické profily zanubrutinibu boli perorálne charakterizované u potkanov kmeňa Sprague-Dawley počas 6-mesačnej liečby a u psov plemena bígel počas 9-mesačnej liečby.

V štúdiách s opakovanou dávkou podávanou potkanom počas 6 mesiacov liečby bola mortalita súvisiaca s predmetom testovania zaznamenaná pri dávke 1000 mg/kg/deň (81-násobok klinickej AUC), pričom sa zistili histopatologické nálezy v gastrointestinálnom trakte. Ďalšie nálezy boli zaznamenané hlavne v pankrease (atrofia, fibroplázia, krvácanie a/alebo infiltrácia zápalových buniek) pri dávkach ≥ 30 mg/kg/deň (3-násobok klinickej AUC), na koži v oblasti nosa/úst/očí (infiltrácia zápalových buniek, erózia/vred) pri dávke od 300 mg/kg/deň (16-násobok klinickej AUC) a v pľúcach (prítomnosť makrofágov v alveole) pri dávke 300 mg/kg/deň. Všetky tieto nálezy úplne alebo čiastočne ustúpili po 6-týždňovom zotavení s výnimkou nálezov v pankrease, ktoré sa nepovažovali za klinicky relevantné.

V klinických štúdiách s opakovanou dávkou podávanou psom počas 9 mesiacov liečby boli nálezy súvisiace s predmetom testovania zaznamenané hlavne v gastrointestinálnom trakte (mäkká/vodnatá/hlienovitá stolica), na koži (vyrážka, červené sfarbenie a zhrubnutie/šupinatenie) a v mezenterických, mandibulárnych a črevných lymfatických uzlinách a v slezine (lymfoidná deplécia alebo erytrofagocytóza) pri dávkach od 10 mg/kg/deň (3-násobok klinickej AUC) do 100 mg/kg/deň (18-násobok klinickej AUC).Všetky tieto nálezy úplne alebo čiastočne ustúpili po 6-týždňovom zotavení.

Karcinogenita/genotoxicita

Neuskutočnili sa klinické štúdie zanubrutinibu zamerané na karcinogenitu.
Zanubrutinib nebol mutagénny pri analýze bakteriálnej mutagenity (Amesov test), ani klastogénny pri analýze chromozómovej aberácie v cicavčích bunkách (ovariálnych bunkách čínskeho škrečka), a takisto nebol klastogénny pri *in vivo* analýze mikronukleov kostnej drene u potkanov.

Vývinová a reprodukčná toxicita

U potkanov sa vykonala kombinovaná štúdia zameraná na fertilitu u samcov a samíc a na raný embryonálny vývin pri perorálnych dávkach zanubrutinibu 30, 100 a 300 mg/kg/deň. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na samčiu alebo samičiu fertilitu, ale pri najvyššej testovanej dávke boli pozorované morfologické abnormality spermy a zvýšená strata po implantácii. Dávka 100 mg/kg/deň je približne 13-násobne vyššia než pri expozícii pri liečbe u ľudí.

Boli vykonané štúdie zamerané na toxicitu počas embryo-fetálneho vývinu u potkanov aj králikov. Zanubrutinib sa perorálne podával gravidným samiciam potkanov počas obdobia organogenézy v dávkach 30, 75 a 150 mg/kg/deň. Malformácie v srdci (2-komorové alebo 3-komorové srdcia

s incidenciou 0,3 % – 1,5 %) boli zaznamenané pri všetkých hladinách dávok za absencie toxicity u matky. Dávka 30 mg/kg/deň predstavuje približne 5-násobok expozície pri liečbe u ľudí.

Podávanie zanubrutinibu gravidným samiciam králikov v období organogenézy v dávke 30, 70 a 150 mg/kg/deň malo za následok stratu po implantácii pri najvyššej dávke. Dávka 70 mg/kg/deň predstavuje približne 25-násobok expozície pri liečbe u ľudí a bola spojená s toxicitou u matky.

V štúdii zameranej na toxicitu počas prenatálneho a postnatálneho vývinu sa zanubrutinib perorálne podával potkanom v dávkach 30, 75 a 150 mg/kg/deň od implantácie po odstavenie. V potomstve skupín, ktorým bola podávaná stredná a vysoká dávka, sa pozorovalo zníženie telesnej hmotnosti pred odstavením a vo všetkých skupinách podľa dávky sa pozorovali nežiaduce očné nálezy (napr. katarakta, vypúlené oko). Dávka 30 mg/kg/deň predstavuje približne 5-násobok expozície pri liečbe u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný (E487)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

Potlačový atrament

šelak (E904)
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z HDPE s detským bezpečnostným polypropylénu uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 tvrdých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1576/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

22. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): S cieľom ďalej potvrdiť účinnosť a bezpečnosť zanubrutinibu u pacientov s R/R MZL, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží záverečnú správu zo štúdie účinnosti lieku po registrácii (PAES): Klinická štúdia BGB-3111-308: 3. fáza globálneho, multicentrického nezaslepeného, randomizovaného klinického skúšania zanubrutinibu plus rituximabu v porovnaní s lenalidomidom plus rituximabom u pacientov s recidivujúcim/refraktérnym lymfómom okrajovej zóny (NCT05100862).	do 4. štvrťroku 2028
MAH predloží aktualizované údaje o účinnosti (ORR, DoR, PFS) a bezpečnosti zo skúšania ROSEWOOD (BGB-3111-212) ako záväzok po registrácii.	do 4. štvrťroka 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé kapsuly
zanubrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg zanubrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1576/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

BRUKINSA

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FĽAŠA

1. NÁZOV LIEKU

BRUKINSA 80 mg tvrdé kapsuly
zanubrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 80 mg zanubrutinibu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdé kapsuly
120 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1576/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BRUKINSA 80 mg tvrdé kapsuly
zanubrutinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BRUKINSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BRUKINSU
3. Ako užívať BRUKINSU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BRUKINSU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BRUKINSA a na čo sa používa

BRUKINSA je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo zanubrutinib. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteínkinázy. Tento liek účinkuje tak, že blokuje Brutonovu tyrozínkinázu, bielkovinu v tele, ktorá pomáha rakovinovým bunkám rásť a prežiť. Blokovaním tejto bielkoviny BRUKINSA znižuje počet rakovinových buniek a spomaľuje zhoršovanie sa rakoviny.

BRUKINSA sa používa na liečbu Waldenströmovej makroglobulinémie (takisto nazývanej lymfoplazmocytový lymfóm), čo je rakovina postihujúca druh bielych krviniek nazývaných B lyfocyty, ktoré tvoria príliš veľa bielkoviny nazývanej IgM.

Tento liek sa používa, keď sa ochorenie vrátilo alebo liečba nebola účinná, alebo u pacientov, ktorí nemôžu podstúpiť chemoterapiu spolu s protilátkou.

BRUKINSA sa používa aj na liečbu lymfómu okrajovej zóny. Ide o typ rakoviny, ktorý takisto postihuje B-lymfocyty alebo B-bunky. Pri lymfóme okrajovej zóny sa abnormálne B-bunky množia príliš rýchlo a žijú príliš dlho. To môže spôsobiť zväčšenie orgánov, ktoré sú súčasťou prirodzenej obrany tela, ako sú lymfatické uzliny a slezina. Abnormálne B-bunky môžu postihnúť aj rôzne orgány, napríklad žalúdok, slinnú žľazu, štítnu žľazu, oči, pľúca, kostnú dreň a krv. Pacienti môžu mať horúčku, úbytok telesnej hmotnosti, únavu a nočné potenie, ale aj príznaky, ktoré závisia od miesta vzniku lymfómu. Tento liek sa používa vtedy, keď sa choroba vrátila alebo liečba nezabrala.

BRUKINSA sa takisto používa na liečbu chronickej lymfocytárnej leukémiu (CLL), čo je ďalší druh rakoviny postihujúci B bunky vrátane lymfatických uzlín. Tento liek sa používa u pacientov, ktorí sa v minulosti neliečili na CLL, alebo keď sa ochorenie vrátilo alebo nereagovalo na predchádzajúcu liečbu.

BRUKINSA sa používa aj na liečbu folikulárneho lymfómu (FL). FL je pomaly rastúca rakovina, ktorá postihuje B lymfocyty. Keď máte FL, máte príliš veľa týchto B lymfocytov v lymfatických uzlinách, slezine a kostnej dreni. BRUKINSA sa užíva spolu s ďalším liekom nazývaným obinutuzumab, keď sa ochorenie vrátilo alebo keď predtým používané lieky neboli účinné.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete BRUKINSU

Neužívajte BRUKINSU

- ak ste alergický na zanubrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať BRUKINSU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás niekedy vyskytli nezvyčajné modriny alebo krvácanie alebo ak užívate akékoľvek lieky alebo doplnky, ktoré zvyšujú riziko krvácania (pozri časť **„Iné lieky a BRUKINSA“**). Ak ste nedávno podstúpili chirurgický zákrok alebo máte v úmysle podstúpiť chirurgický zákrok, váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať BRUKINSU na krátke obdobie (3 až 7 dní) pred chirurgickým alebo dentálnym zákrokom a po ňom.
- ak máte nepravidelný srdcový rytmus alebo ste v minulosti mali nepravidelný srdcový rytmus alebo závažné srdcové zlyhávanie, alebo ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov: dýchavičnosť, slabosť, závrat, točenie hlavy, mdloba alebo pocit na omdletie, bolesť v hrudníku alebo opuch nôh.
- ak vám niekedy povedali, že vám hrozí vyššie riziko infekcií. Počas liečby BRUKINSOU sa môžu u vás vyskytnúť vírusové, bakteriálne alebo plesňové infekcie spolu s týmito možnými príznakmi: horúčka, zimnica, slabosť, zmätenosť, bolesti tela, nachladnutie alebo príznaky chrípky, pocit únavy alebo dýchavičnosti, zožltnutie kože alebo očí (žltačka).
- ak ste niekedy mali alebo môžete mať hepatitídu typu B. Je to z toho dôvodu, že BRUKINSA by mohla spôsobiť opätovné aktivovanie hepatitídy typu B. Pred začatím liečby lekár dôkladne skontroluje pacientov, či nemajú prejavy tejto infekcie.
- ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou.
- ak ste nedávno podstúpili akýkoľvek chirurgický zákrok, najmä ak by mohol mať vplyv na spôsob vstrebávania potravy alebo liekov v žalúdku alebo v črevách.
- ak ste nedávno mali nízky počet červených krviniek, krviniek bojujúcich proti infekcii alebo krvných doštičiek v krvi.
- ak ste v minulosti mali iné karcinómy vrátane rakoviny kože (napr. bazocelulárny karcinóm alebo spinocelulárny karcinóm). Používajte ochranu pred slnečným žiarením.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených prípadov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vyšetrenia a kontroly pred liečbou a počas liečby

Laboratórne vyšetrenia môžu preukázať lymfocytózu, zvýšený počet bielych krviniek („lymfocyty“) v krvi počas niekoľkých prvých týždňov liečby. Očakáva sa to a môže to trvať niekoľko mesiacov. To nemusí nutne znamenať, že sa vám rakovina krvi zhoršuje. Váš lekár vám skontroluje krvný obraz pred liečbou a počas liečby a v zriedkavých prípadoch vám lekár možno podá ďalší liek. Požiadajte svojho lekára, aby vám vysvetlil vaše výsledky vyšetrení.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS): Počas liečby rakoviny alebo niekedy aj bez tejto liečby dochádza k výskytu neobvyklých hladín chemických látok v krvi zapríčinených rýchlym rozpadom rakovinových buniek. Môže to spôsobiť zmenu vo fungovaní obličiek, neobvyklý tlkot srdca alebo záchvaty. Váš lekár alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti vás môže na základe krvných testov vyšetriť na TLS.

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci nesmú užívať BRUKINSU, pretože sa nepredpokladá, že by účinkovala.

Iné lieky a BRUKINSA
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov vydávaných bez lekárskeho predpisu, rastlinných liekov a doplnkov. Je to z toho dôvodu, že BRUKINSA môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Takisto niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje BRUKINSA.

BRUKINSA môže spôsobiť, že ľahšie začnete krvácať. Preto musíte povedať svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky, ktoré u vás zvyšujú riziko krvácania. Patria k nim lieky, ako sú:
- kyselina acetylsalicylová (aspirín) a nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), ako sú ibuprofén a naproxén,
- antikoagulanciá, ako sú warfarín, heparín a iné lieky na liečbu alebo prevenciu vzniku krvných zrazenín,
- doplnky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania, ako je rybí olej, vitamín E alebo ľanové semená.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených prípadov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať BRUKINSU.

Takisto to povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledovných liekov – Účinky BRUKINSY alebo iných liekov môžu byť ovplyvnené, ak užívate BRUKINSU spolu s niektorým z nasledovných liekov:
- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií – ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, nafcilín alebo rifampicín,
- lieky na liečbu plesňových infekcií – flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol,
- lieky proti infekcii vírusom HIV – efavirenz, etravirín, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir,
- liek na prevenciu nevoľnosti a vracania pri chemoterapii – aprepitant,
- lieky na liečbu depresie – fluvoxamín, ľubovník bodkovaný,
- lieky nazývané inhibítory kinázy na liečbu iných druhov rakoviny – imatinib,
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na bolesť v hrudníku – bosentan, diltiazem, verapamil,
- lieky na srdce/antiarytmiká – digoxín, dronedarón, chinidín,
- lieky na prevenciu záchvatov, na liečbu epilepsie alebo na liečbu bolestivého ochorenia tváre nazývaného neuralgia trojklaného nervu – karbamazepín, mefenytoín, fenytoín,
- lieky na migrény a silné bolesti hlavy (klastrová bolesť hlavy) – dihydroergotamín, ergotamín,
- liek na liečbu extrémnej ospanlivosti a iných ťažkostí so spánkom – modafinil,
- liek na psychózu a Tourettovu poruchu – pimozid,
- lieky na znecitlivenie – alfentanil, fentanyl,
- lieky nazývané imunosupresíva – cyklosporín, sirolimus, takrolimus.

BRUKINSA a jedlo

Grapefruity alebo plody pomarančovníka horkého (horké pomaranče) sa majú v čase užitia BRUKINSY konzumovať s opatrnosťou. Je to z toho dôvodu, že môžu zvýšiť hladinu BRUKINSY v krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. BRUKINSA sa nemá užívať počas tehotenstva. Nie je známe , či BRUKINSA nepoškodí zdravie nenarodeného dieťaťa.

Ženy v plodnom veku musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby BRUKINSOU a počas obdobia najmenej jedného mesiaca po liečbe. Spolu s hormonálnou antikoncepciou, ako sú

antikoncepčné tablety alebo pomôcky, sa musí používať aj bariérová metóda antikoncepcie (napr. kondómy).

- Ak otehotniete, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Počas užívania tohto lieku nedojčite. BRUKINSA môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po užití BRUKINSY môžete pociťovať únavu alebo závrat, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

BRUKINSA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať BRUKINSU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 320 mg (4 kapsuly) denne, a to *buď* jedenkrát denne 4 kapsuly *alebo* 2 kapsuly ráno a 2 kapsuly večer.
Váš lekár vám môže upraviť dávku.
Kapsuly užívajte ústami a zapite ich pohárom vody s jedlom alebo medzi jedlami.
Kapsuly užívajte približne v rovnakom čase každý deň.
BRUKINSA najlepšie účinkuje, keď sa prehltne celá. Preto kapsuly prehltnite celé. Kapsuly neotvárajte, nelámte ani nežujte.

Ak užijete viac BRUKINSY, ako máte

Ak užijete viac BRUKINSY, ako máte, povedzte to ihneď lekárovi. Zoberte si so sebou balenie kapsúl a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť BRUKINSU

Ak vynecháte dávku, užite ju v najbližšom plánovanom čase a pokračujte v normálnom dávkovacom režime. Ak užívate BRUKINSU jedenkrát denne, ďalšiu dávku užite v nasledujúci deň. Ak užívate liek dvakrát denne, ráno a večer, a zabudnete užiť rannú dávku, ďalšiu dávku užite večer. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu. Ak si nie ste istý kedy užiť ďalšiu dávku, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete užívať BRUKINSU

Neprestávajte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovie váš lekár.
Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, prestaňte užívať BRUKINSU a ihneď

to povedzte lekárovi:

- svrbivá vystúpená vyrážka, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla – môžete mať alergickú reakciu na liek.

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, ihneď to povedzte lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- horúčka, zimnica, bolesť tela, pocit únavy, príznaky nachladnutia alebo chrípky, dýchavičnosť, časté a bolestivé močenie – môžu to byť prejavy infekcie (vírusovej, bakteriálnej alebo plesňovej). Môžu k ním patriť infekcie nosa, dutín alebo hrdla (infekcia horných dýchacích ciest), zápal pľúc alebo infekcia močových ciest.
- modriny alebo zvýšená tvorba modrín, pomliaždeniny
- krvácanie
- bolesť svalov a kostí
- kožná vyrážka
- zápal pľúc (infekcia dolných dýchacích ciest)
- závrat
- hnačka; váš lekár vám možno bude musieť podať náhradu tekutín a soli alebo iný liek
- kašeľ
- únava
- vysoký krvný tlak
- zápcha
- prítomnosť krvi v moči
- krvné testy preukazujúce znížený počet krvných buniek. Váš lekár vám má počas liečby BRUKINSOU vykonať krvné testy na kontrolu počtu krvných buniek.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- opuch rúk, členkov alebo chodidiel
- krvácanie z nosa
- svrbenie kože
- škvrnky v dôsledku krvácania pod kožou
- rýchla srdcová frekvencia, vynechávanie úderov srdca, slabý alebo nerovnomerný pulz, točenie hlavy, dýchavičnosť, nepríjemné pocity v hrudníku (príznaky ťažkostí so srdcovým rytmom)
- slabosť
- nízky počet bielych krviniek s horúčkou (febrilná neutropénia)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- opätovné aktivovanie hepatitídy typu B (ak ste už mali hepatitídu typu B, môže sa vám vrátiť)
- črevné krvácanie (krv v stolici)
- počas liečby rakoviny alebo niekedy aj bez tejto liečby (syndróm nádorového rozpadu) dochádza k výskytu neobvyklých hladín chemických látok v krvi zapríčinených rýchlym rozpadom rakovinových buniek

Neznáme:

- Sčervenanie a olupovanie kože na veľkej časti tela, čo môže svrbieť alebo byť bolestivé (generalizovaná exfoliatívna dermatitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v

Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BRUKINSU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BRUKINSA obsahuje

- Liečivo je zanubrutinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 80 mg zanubrutinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  – obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, laurylsíran sodný (E487), koloidný bezvodý oxid kremičitý a stearát horečnatý (pozri časť 2 „BRUKINSA obsahuje sodík“),
  – obal kapsuly: želatína a oxid titaničitý (E171),
  – potlačový atrament: šelak (E904), čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol (E1520).

Ako vyzerá BRUKINSA a obsah balenia
BRUKINSA je biela až takmer biela tvrdá kapsula dlhá 22 mm, označená na jednej strane nápisom „ZANU 80“ vytlačeným čiernym atramentom. Kapsuly sa dodávajú v plastovej fľaši s detským bezpečnostným uzáverom. Jedna fľaša obsahuje 120 tvrdých kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írsko
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

Výrobca

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

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

BeiGene Netherlands B.V.
Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Danmark
BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

Deutschland
Beigene Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

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

España
BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

France
BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

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

Ireland
BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

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

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

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

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

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

Norge
BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich
BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

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

Portugal
BeiGene Portugal, Unipessoal Lda
Tel: 800 210 376

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

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

Slovenská republika

BeiGene Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia
BeiGene Italy Srl
Tel: 800 588 525

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

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

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

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

Sverige
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.