ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRUKINSA 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Weiße bis cremefarbene, opake Hartkapsel von 22 mm Länge mit der Kennzeichnung „ZANU 80" in schwarzer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

<u>Dosierung</u>

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (vier Kapseln mit 80 mg) oder aufgeteilt in zwei Dosen von 160 mg zweimal täglich (zwei Kapseln mit 80 mg) eingenommen werden. Die Behandlung mit Brukinsa sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab

Zanubrutinib muss vor der Obinutuzumab-Infusion eingenommen werden. Die empfohlene Dosis von Obinutuzumab beträgt an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 2 und bis Zyklus 6 1 000 mg intravenös. Nach Ermessen des Arztes darf Obinutuzumab auch folgendermaßen verabreicht werden: 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1 000 mg an Tag 1 von Zyklus 1. Eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (bis zu zwei Jahre lang eine Infusion alle zwei Monate) kann verschrieben werden. In der Fachinformation von Obinutuzumab finden Sie weitere Informationen zur Dosierung, einschließlich der Prämedikation vor jeder Infusion.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	**Auftreten der Nebenwirkung**	**Dosisanpassung (Anfangsdosis: 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)**
Nicht-hämatologische Toxizitäten ≥ Grad 3 Febrile Neutropenie Grad 3 Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage) Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA absetzen

Eine asymptomatische Lymphozytose sollte nicht als Nebenwirkung betrachtet werden und diese Patienten sollten BRUKINSA weiterhin einnehmen.

Siehe die Obinutuzumab-Fachinformation für Anpassungen der Obinutuzumab-Dosis bei Nebenwirkungen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2):

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A	Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Empfohlene Dosis
Inhibition	Starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir)	80 mg einmal täglich
	Mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen)	80 mg zweimal täglich
Induktion	Starker CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion

Versäumte Dosis

Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz vor (n = 12). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollen engmaschig auf Nebenwirkungen von BRUKINSA überwacht werden *(siehe Abschnitt 5.2)*.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BRUKINSA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Kapseln im Ganzen mit Wasser einzunehmen, ohne die Kapseln zu öffnen, zu zerbrechen oder zu zerkauen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Hämaturie und Hämothorax wurden bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Blutungsereignisse jeglichen Grades, einschließlich Purpura und Petechien, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. Der Mechanismus, der den Blutungen zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt.

BRUKINSA kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichnen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet wird, sollen gegeneinander abgewogen werden. Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Anwendung von Zanubrutinib für 3 bis 7 Tage vor und nach einer Operation soll abhängig von der Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale, Pilzinfektionen oder Sepsis) und opportunistische Infektionen (z. B. mit Herpesvirus, Kryptokokken, Aspergillus und Pneumocystis jiroveci) traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis-B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis-B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

Zytopenien

Zytopenien vom Grad 3 oder 4, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie anhand von Laborwerten, wurden bei Patienten berichtet, die mit BRUKINSA behandelt wurden (siehe

Abschnitt 4.8). Das große Blutbild soll während der Behandlung monatlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Primärmalignome

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Die häufigsten sekundären Primärmalignome waren Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelzellkarzinom der Haut). Patienten sollen auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Vorhofflimmern und -flattern

Vorhofflimmern und Vorhofflattern trat bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen, sowie bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Tumorlysesyndrom

Die Anwendung einer Zanubrutinib-Monotherapie kann in seltenen Fällen zum Tumorlysesyndrom führen, insbesondere bei Patienten, die wegen chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden. Bewerten Sie relevante Risiken (z. B. hohe Tumorlast oder Harnsäurespiegel im Blut) und treffen Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen. Überwachen Sie die Patienten engmaschig und behandeln Sie entsprechend.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

BRUKINSA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym 3A (CYP3A) metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) bei gesunden Freiwilligen erhöhte die C_{max} von Zanubrutinib um das 2,6-fache und die AUC um das 3,8-fache.
Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen der starken CYP3A-Inhibitoren Voriconazol und Clarithromycin bei Patienten mit B-Zell-Malignomen führte bei der dosisnormalisierten $AUC_{0–24\,h}$ zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 3,30-fache bzw. 1,92-fache und bei der dosisnormalisierten C_{max} zu einer Erhöhung um das 3,29-fache bzw. 2,01-fache.

Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor (z. B., Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 80 mg (eine Kapsel) zu reduzieren. Patienten

sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Mäßige CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen der moderaten CYP3A-Inhibitoren Fluconazol und Diltiazem bei Patienten mit B-Zell-Malignomen führte bei der dosisnormalisierten $AUC_{0–24\,h}$ zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 1,88-fache bzw. 1,62-fache und bei der dosisnormalisierten C_{max} zu einer Erhöhung um das 1,81-fache bzw. das 1,62-fache.

Wenn ein mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 160 mg (zwei Kapseln) zu reduzieren. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen wiesen darauf hin, dass die schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin und Fluvoxamin) die AUC von Zanubrutinib um das < 1,5-Fache erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollen engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Während der Behandlung mit BRUKINSA sollen Grapefruits und Bitterorangen mit Vorsicht verwendet werden, da diese mäßige CYP3A4-Inhibitoren enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Rifampin (ein starker CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 92 % und die AUC um 93 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) und mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rifabutin (mäßiger CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 48 % und die AUC um 44 %. Schwache CYP3A-Induktoren können mit Vorsicht während der Behandlung mit BRUKINSA angewendet werden.

Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptor-Antagonisten) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Zanubrutinib beobachtet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Zanubrutinib verändert werden kann.

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern.

CYP3A-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Midazolam (ein CYP3A-Substrat) um 30 % und die AUC von Midazolam um 47 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

CYP2C19-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Omeprazol (ein CYP2C19-Substrat) um 20 % und die AUC von Omeprazol um 36 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

Andere CYP-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von S-Warfarin (ein CYP2C9-Substrat) beobachtet.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Zanubrutinib erhöhte die C_{max} von Digoxin (ein P-gp-Substrat) um 34 % und die AUC von Digoxin um 11 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (ein BCRP-Substrat) beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Befunden bei Tieren kann BRUKINSA zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3). Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Aus diesem Grund müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Schwangerschaft

BRUKINSA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von BRUKINSA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht

ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, bei 300 mg/kg/Tag wurden jedoch morphologische Spermienanomalien und ein erhöhter Postimplantationsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BRUKINSA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die BRUKINSA einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zanubrutinib-Monotherapie
Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) einer Zanubrutinib-Monotherapie waren Infektionen der oberen Atemwege[§] (36 %), Blutergüsse[§] (32 %), Blutungen/Hämatome[§] (30 %), Neutropenie[§] (30 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[§] (27 %), Ausschlag[§] (25 %), Pneumonie[§] (24 %), Durchfall[§] (21 %) und Husten[§] (21 %) (Tabelle 3).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher (> 3 %) einer Zanubrutinib-Monotherapie waren Neutropenie[§] (21 %), Pneumonie[§] (14 %), Hypertonie[§] (8 %), Thrombozytopenie[§] (6 %), Anämie (6 %) und Blutungen/Hämatome[§] (4 %).

Von den 1550 Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, brachen 4,8 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch geführt hat, war Pneumonie[§] (2,6 %). Bei 5,0 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten.

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab
Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab waren Thrombozytopenie[§] (37 %), Neutropenie[§] (31 %) und Erschöpfung[§] (27 %) (Tabelle 4).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher (> 3 %) von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab waren Neutropenie[§] (25 %), Thrombozytopenie[§] (16 %), Pneumonie[§] (15 %) und Anämie (5 %).

Von den 143 Patienten, die mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, brachen 4,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch geführt hat, war Pneumonie[§] (4,2 %). Bei 7,0 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten.

Eine Verringerung der Blutplättchenzahl[†] (basierend auf Laborwerten) wurde bei 65 % (alle Grade) und 12 % (Grad 3 oder 4) bei Patienten beobachtet, die Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab erhielten; im Vergleich dazu wurde dies bei 43 % (alle Grade) und 11 % (Grad 3 oder 4) bei Patienten beobachtet, die Obinutuzumab erhielten. Eine Verringerung der Blutplättchenzahl aller Grade und von Grad 3 oder 4 wurde bei 39 % bzw. 7,8 % der Patienten berichtet, die eine Zanubrutinib-Monotherapie erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1550 Patienten mit B-Zell-Malignomen, darunter Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (N = 938), Morbus Waldenström (N = 249), Mantelzell-Lymphom (N = 140), Marginalzonenlymphom (N = 93), follikulärem Lymphom (N = 59) und anderen B-Zell-Malignomen (N = 71), die mit BRUKINSA in klinischen Studien mit einer medianen Expositionsdauer von 34,41 Monaten behandelt wurden.

Das Sicherheitsprofil von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab basiert auf Daten der ROSEWOOD-Studie von 143 Patienten mit FL, die mit BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden und eine mediane Exposition von 12,35 Monaten hatten.

Nebenwirkungen bei Patienten, deren B-Zell-Malignome mit BRUKINSA als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, sind in Tabelle 3 bzw. Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen der Zanubrutinib-Monotherapie, die bei Patienten mit B-Zell-Malignomen in klinischen Studien berichtet wurden (n = 1 550)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe	Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege[§]	Sehr häufig (36)	2
	Pneumonie[§ #]	Sehr häufig (24)	14
	Pneumonie	Sehr häufig (15)	8
	Infektion der unteren Atemwege	Häufig (5)	< 1
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig (14)	2
	Bronchitis	Häufig (4)	< 1
	Hepatitis-B-Reaktivierung	Gelegentlich (< 1)	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie[§]	Sehr häufig (30)	21
	Thrombozytopenie[§]	Sehr häufig (18)	6
	Febrile Neutropenie	Häufig (2)	2
	Anämie[§]	Sehr häufig (16)	6
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[§]	Sehr häufig (12)	< 1
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern und -flattern	Häufig (5)	2
Gefäßerkrankungen	Blutergüsse[§]	Sehr häufig (32)	< 1
	Prellung	Sehr häufig (20)	0
	Petechien	Häufig (7)	< 1
	Purpura	Häufig (5)	< 1
	Ekchymose	Häufig (3)	< 1
	Blutungen/Hämatome[§ #]	Sehr häufig (30)	3
	Hämaturie	Sehr häufig (11)	< 1
	Epistaxis	Häufig (8)	< 1
	Gastrointestinale Blutungen	Gelegentlich (< 1)	< 1
	Hypertonie[§]	Sehr häufig (17)	8
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Sehr häufig (21)	2
	Verstopfung	Sehr häufig (14)	< 1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag[§]	Sehr häufig (25)	< 1
	Pruritus	Häufig (8)	< 1
	Generalisierte exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-,	Schmerzen des Muskel- und	Sehr häufig (27)	2

Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Skelettsystems[§]		
	Arthralgie	Sehr häufig (15)	< 1
	Rückenschmerzen	Sehr häufig (12)	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung[§]	Sehr häufig (18)	1
	Erschöpfung	Sehr häufig (14)	1
	Asthenie	Häufig (4)	< 1
	peripheres Ödem	Häufig (9)	< 1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten[§]	Sehr häufig (21)	< 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Tumorlysesyndrom[§#]	Gelegentlich (< 1)	< 1
Untersuchungen[†]	Verringerung der Neutrophilenzahl[†±]	Sehr häufig (52)	22
	Verringerung der Blutplättchenzahl[†±]	Sehr häufig (39)	8
	Verringerter Hämoglobinspiegel[†±]	Sehr häufig (26)	4

***** Die Bewertung des Grades erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) (NCI-CTCAE) Version 4.03.
[†] Anhand von Laborwerten
[±] Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, für die eine Baseline-Beurteilung sowie mindestens eine Beurteilung nach der Baseline verfügbar sind.
[§] Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.
[#] Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, die in der ROSEWOOD-Studie (BGB-3111-212) bei Patienten mit follikulärem Lymphom berichtet wurden (n = 143)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	**MedDRA-Begriffe**		
		Alle Grade* (%)	**Grad 3 oder höher (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege[§]	Sehr häufig (14)	< 1
	Pneumonie[§#]	Sehr häufig (20)	15
	Pneumonie	Sehr häufig (13)	11
	Infektion der unteren Atemwege	Häufig (4)	< 1
	Harnwegsinfektion[§]	Häufig (10)	2
	Bronchitis	Häufig (2)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie[§]	Sehr häufig (37)	16
	Neutropenie[§]	Sehr häufig (31)	25
	Anämie[§]	Sehr häufig (12)	5
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[§]	Häufig (4)	0
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern und -flattern[§]	Häufig (3)	1
Gefäßerkrankungen	Blutungen/Hämatome[§]	Sehr häufig (16)	< 1
	Epistaxis	Häufig (5)	0
	Hämaturie	Häufig (< 1)	0
	Blutergüsse[§]	Sehr häufig (15)	0
	Prellung	Sehr häufig (8)	0
	Petechien	Häufig (6)	0
	Purpura	Häufig (2)	0
	Ekchymose	Häufig (1)	0
	Hypertonie[§]	Häufig (4)	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Sehr häufig (19)	3
	Verstopfung	Sehr häufig (13)	0
Erkankungen der Haut	Hautausschlag[§]	Sehr häufig (10)	0

und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig (7)	0
	generalisierte exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[§]	Sehr häufig (18)	2
	Rückenschmerzen	Sehr häufig (11)	< 1
	Arthralgie	Häufig (4)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung[§]	Sehr häufig (27)	1
	Erschöpfung	Sehr häufig (15)	0
	Asthenie	Häufig (12)	< 1
	peripheres Ödem	Häufig (2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten[§]	Sehr häufig (13)	0
Untersuchungen[†]	Verringerung der Blutplättchenzahl[†±]	Sehr häufig (65)	12
	Verringerung der Neutrophilenzahl[†±]	Sehr häufig (48)	18
	Verringerter Hämoglobinspiegel[†±]	Sehr häufig (31)	< 1

* Die Bewertung des Grades erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) (NCI-CTCAE) Version 5.0.
[†] Anhand von Laborwerten
[§] Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.
[#] Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.
[±] Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, für die eine Baseline-Beurteilung sowie mindestens eine Beurteilung nach der Baseline verfügbar sind.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1550 Patienten, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden, waren 61,3 % 65 Jahre alt oder älter. Die Inzidenz von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher war bei älteren Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, leicht höher (69,9 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren gegenüber 62,7 % der Patienten im Alter von < 65 Jahren). Im Hinblick auf die Sicherheit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Von den 143 Patienten, die mit BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, waren 42,0 % 65 Jahre alt oder älter. Die Inzidenz von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher war bei älteren Patienten, die mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, leicht höher (70,0 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren gegenüber 62,7 % der Patienten im Alter von < 65 Jahren). Im Hinblick auf die Sicherheit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für BRUKINSA. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollen engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EL03.

Wirkmechanismus

Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, Migration, Chemotaxis und Adhäsion von B-Zellen notwendig sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

BTK-Rezeptorbesetzung in PBMC und Lymphknotenbiopsien

Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen und einer Gesamttagesdosis von 320 mg blieb der mediane Steady State der BTK-Rezeptorbelegung in peripheren mononukleären Blutzellen über 24 Stunden bei 100 %. Der mediane Steady State der BTK-Rezeptorbesetzung in Lymphknoten betrug nach der empfohlenen Dosierung 94 % bis 100 %.

Einfluss auf das QT/QTc-Intervall und die kardiale Elektrophysiologie

Bei den empfohlenen Dosen (320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich) traten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall auf. Bei einer Einzeldosis des 1,5-Fachen der maximal empfohlenen Dosis (480 mg) führte Zanubrutinib zu keiner klinisch relevanten Verlängerung (d. h. ≥ 10 ms) des QT-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit Morbus Waldenström (MW)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei MW wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei BTK-Inhibitor-naiven Patienten beurteilt (ASPEN-Studie, BGB-3111-302). Geeignete Patienten waren mindestens 18 Jahre alt mit einer klinischen und histologisch eindeutigen Diagnose eines rezidivierten/refraktären MW oder nicht vorbehandelt, wenn diese Patienten durch ihren behandelnden Arzt als nicht geeignet für standardmäßige Chemo-Immuntherapie-Regime erachtet wurden. Die Patienten mussten mindestens ein Behandlungskriterium gemäß den Consensus Panel Criteria des Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) erfüllen und eine messbare Erkrankung, definiert als IgM-Spiegel im Serum > 0,5 g/dl, aufweisen. Patienten mit MYD88-Mutation ($MYD88^{MUT}$) wurden Kohorte 1 (N = 201) zugewiesen. Sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich (Arm A) oder 420 mg Ibrutinib einmal täglich (Arm B) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Patienten, bei denen durch Gensequenzierung ein Wildtyp-MYD88 ($MYD88^{WT}$) festgestellt wurde (geschätzt bei etwa 10 % der aufgenommenen Patienten), wurden in Kohorte 2 (N = 28) aufgenommen und erhielten 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich in einem dritten, nicht-randomisierten Studienarm (Arm C).

In Kohorte 1 ($MYD88^{MUT}$) betrug das mediane Alter 70 Jahre (Bereich: 38 bis 90 Jahre), wobei 71 % bzw. 60 % der mit Ibrutinib bzw. Zanubrutinib behandelten Patienten > 65 Jahre waren. 33 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 22 % im Ibrutinib-Arm waren > 75 Jahre. 67 % waren männlich und 91 % waren weiße Europäer. Bei Studieneintritt waren 44 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 46 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) mit „hoch" eingestuft. Bei 164 Patienten lag eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung vor; die mediane Anzahl der vorherigen Therapien betrug 1 (Bereich: 1 bis 8).

Die primäre Ergebnismessgröße war die Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) oder eines sehr guten partiellen Ansprechens (Very Good Partial Response, VGPR), bewertet durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee, IRC) mit Anpassung an die beim Sixth IWWM aktualisierten Ansprechkriterien. Die sekundären Endpunkte für Kohorte 1 beinhalten Rate des guten Ansprechens (Major Response Rate, MRR), Dauer des Ansprechens, durch den Prüfarzt bestimmte CR- oder VGPR-Rate und progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS).

Für die Testung des primären Endpunkts, die VGPR- oder CR-Rate, auf Überlegenheit war vor der Testung im ITT-Analyse-Set die Testung im Rezidivierten/refraktären-Analyse-Set erforderlich. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 19,4 Monate. Von den rezidivierten/refraktären Patienten erreichten 19,8 % bzw. 28,9 % im Ibrutinib- bzw. Zanubrutinib-Arm ein VGPR oder CR. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war im Rezidivierten/refraktären-Analyseset nicht signifikant (zweiseitig, p = 0,1160). In Tabelle 5 ist das Ansprechen gemäß IRC für das Rezidivierte/refraktäre- und das ITT-Analyse-Set zusammengefasst. In allen Subgruppen wurde mit Zanubrutinib ein Ansprechen beobachtet, einschließlich $MYD88^{WT}$-Patienten (Kohorte 2), die eine VGPR- oder CR-Rate von 26,9 % und eine MRR von 50 % aufwiesen.

Tabelle 5: Primäranalyse des Krankheitsansprechens gemäß unabhängiger Prüfungskommission (ASPEN-Studie)

	Rezidiviert/refraktär		**ITT**	
Ansprechkategorie	**Ibrutinib N = 81**	**Zanubrutinib N = 83**	**Ibrutinib N = 99**	**Zanubrutinib N = 102**
Mediane Nachbeobachtungsdauer, Monate (Bereich)	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)
VGPR- oder CR-Rate, n (%)	**16 (19,8)**	**24 (28,9)**	19 (19,2)	29 (28,4)
95 %-KI [a]	(11,7; 30,1)	(19,5;39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Risikodifferenz (%) [b]	10,7		10,2	
95 %-KI [a]	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-Wert [c]	**0,1160**			
MRR (PR oder besser), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 %-KI [a]	69,9; 88,3	67,9; 86,6	68,3; 85,5	68,1; 85,1
Risikodifferenz (%) [b]	-3,5		-0,5	
95 %-KI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Dauer des guten Ansprechens				
Ereignisfreie Rate nach 18 Monaten, % (95 %-KI)	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl (N).
[a] Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

[b] Allgemeine Risikodifferenz nach Mantel-Haenszel mit Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls unter Verwendung einer Normalapproximation und des Standardfehlers nach Sato stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT (Strata CXCR4-WT und -UNK kombiniert) und Altersgruppe (≤ 65 und > 65). Ibrutinib ist die Referenzgruppe.
[c] Basierend auf CMH-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT (Strata CXCR4-WT und -UNK kombiniert) und Altersgruppe (≤ 65 und > 65)
[d] Ereignisfreien Raten geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Greenwood-Formel.

Bei einer zusätzlichen Nachbeobachtung im Rahmen der Studie in Monat 30 betrug die ereignisfreie Rate für das progressionsfreie Überleben basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 77,6 % vs. 84,9 in Monat 30 (Ibrutinib vs. Zanubrutinib) mit einer Gesamt-Hazard-Ratio von 0,734 (95 %-KI: 0,380; 1,415).

Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL)
Die Wirksamkeit von Zanubrutinib wurde in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie an 68 MZL-Patienten untersucht, die mindestens eine vorherige anti-CD-20-basierte Therapie erhalten hatten (MAGNOLIA-Studie, BGB-3111-214). Sechsundzwanzig (38,2 %) Patienten hatten extranodales MZL, 26 (38,2 %) hatten nodales MZL, 12 (17,6 %) hatten splenisches Marginalzonenlymphom, und bei 4 (6 %) Patienten war der Subtyp unbekannt. Zanubrutinib wurde oral in einer Dosis von 160 mg zweimal täglich bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität verabreicht. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Bereich: 37 bis 95), und 53 % der Patienten waren männlich. Die Zeit seit der Erstdiagnose betrug im Median 61,5 Monate (Bereich: 2,0 bis 353,6). Die Anzahl der vorherigen Behandlungen war im Median 2 (Bereich: 1 bis 6), wobei 27,6 % der Patienten 3 oder mehr systemische Therapielinien erhalten hatten; 98,5 % (n = 67) der Patienten hatten zuvor eine Rituximab-basierte Chemotherapie erhalten und 85,3 % (n = 58) der Patienten hatten eine Behandlung mit alkylierenden Substanzen erhalten; 5,9 % der Patienten (n = 4) hatten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Dreiundsechzig (92,6 %) Patienten hatten zu Beginn der Studie einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Bei zweiundzwanzig (32,4 %) Patienten lag bei Studienbeginn eine refraktäre Erkrankung vor.

Das Tumoransprechen wurde nach der Lugano-Klassifikation von 2014 beurteilt, und der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate, die durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium (Independent Review Committee, IRC) beurteilt wurde (Tabelle 6).

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit MZL gemäß IRC-Beurteilung (MAGNOLIA-Studie)

	Studie BGB-3111-214 (N = 66)[a]
ORR (95 %-KI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Mediane DoR in Monaten (95 %-KI)	NE (25,0, NE)
DOR ereignisfreie Rate[b] nach 24 Monaten, % (95 %-KI)	72,9 (54,4; 84,9)
Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten (Min, Max)	28,04 (1,64; 32,89)

[a] Zwei Patienten in BGB-3111-214 waren hinsichtlich der Wirksamkeit nicht auswertbar, da eine zentrale Bestätigung einer Transformation von MZL in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vorlag.
[b] Die ereignisfreien Raten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95%-KI nach der Greenwood-Formel.
ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate), CR: vollständiges Ansprechen (Complete Response), PR: partielles Ansprechen (Partial Response), DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response), KI: Konfidenzintervall, NE: nicht schätzbar (not estimable)

In BGB-3111-214 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 2,79 Monate (Bereich: 1,7 bis 11,1 Monate). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,04 Monaten (Bereich: 1,64 bis 32,89 Monate) wurde die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRC-Bewertung nicht erreicht (95 %-KI 25,0 Monate bis NE), und insgesamt 72,9 % (95 %-KI 54,4 bis 84,9) der Responder wurden 24 Monate nach dem ersten Ansprechen als ereignisfrei eingeschätzt.
Die beobachteten Gesamtansprechraten waren bei drei verschiedenen MZL-Subtypen (extranodal, nodal und splenisch) vergleichbar.

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
Die Wirksamkeit von BRUKINSA bei Patienten mit CLL wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien untersucht.

SEQUOIA-Studie (BGB-3111-304): Eine internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin plus Rituximab (BR) bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL

Die SEQUOIA-Studie (BGB-3111-304) ist eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase–III-Studie mit Zanubrutinib-Monotherapie und Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei 479 Patienten mit zuvor unbehandelter CLL ohne 17p-Deletion (del(17p)) (Arm A und B; Kohorte 1). Arm C (Kohorte 2) ist eine multizentrische, einarmige Studie mit Zanubrutinib-Monotherapie bei 110 Patienten mit zuvor unbehandelter CLL mit zentral bestätigter del(17p).

In beiden Kohorten nahmen Patienten ab 65 Jahren sowie Patienten zwischen 18 und 65 Jahren teil, die für eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht geeignet waren.

Die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen Arm A (Zanubrutinib) und Arm B (BR) der Kohorte 1 auswogen. In beiden Armen lag das Durchschnittsalter bei 70,0 Jahren, wobei der Anteil der Patienten ≥ 75 Jahre (26,1 %) in Arm A etwas höher war als in Arm B (22,3 %) und der Anteil der Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren (55,2 %) in Arm A etwas niedriger als in Arm B (58,4 %). In Kohorte 1 hatten 92,7 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 (93,7 % in Arm A und 91,6 % in Arm B). In Kohorte 2 (Arm C – Zanubrutinib) hatten 87,3 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 vor Beginn der Behandlung.

Auch die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen Arm A (Zanubrutinib) in Kohorte 1 und Arm C (Zanubrutinib) in Kohorte 2 vergleichbar.

In Kohorte 1 wurde die Randomisierung nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet-Stadium (C vs. A oder B), Mutationsstatus des variablen Abschnitts der schweren Immunglobulinkette (IGHV) (mutiert vs. nicht mutiert) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) stratifiziert. Insgesamt wurden 479 Patienten randomisiert (Intent-to-treat[ITT]-Analyseset), 241 für eine kontinuierliche Zanubrutinib-Monotherapie und 238 für 6 Zyklen Therapie mit Bendamustin und Rituximab (BR).

In Kohorte 1 erhielten die Patienten im Zanubrutinib-Arm A zweimal täglich 160 mg bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. In Arm B erhielten die Patienten Bendamustin in einer Dosis von 90 mg/m2/Tag an den ersten beiden Tagen jedes Zyklus für 6 Zyklen und Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m2 für Zyklus 1 und in einer Dosis von 500 mg/m2 für Zyklus 2 bis 6. Jeder Behandlungszyklus umfasste etwa 28 Tage. In Kohorte 2 (Arm C) erhielten die Patienten zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Für Kohorte 1 war der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS), das von einer unabhängigen zentralen Prüfkommission (IRC) bewertet wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Gesamtansprechrate auf der Grundlage der IRC-Bewertung.

In Kohorte 1 betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung des PFS 25,0 Monate (Bereich: 0,0 bis 41,4). Die PFS-Rate nach 24 Monaten war 85,5 % (95 %-KI: 80,1; 89,6) für Zanubrutinib und 69,5 % (95 %-KI: 62,4; 75,5) für BR. In Kohorte 2 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS 27,9 Monate (Bereich: 1,0 bis 38,8) und die PFS-Rate nach 24 Monaten 88,9 % (95 %-KI: 81,3; 93,6). Die von der IRC bewertete ORR war in Kohorte 2 90,0 % (95 %-KI: 82,8; 94,9). Die mediane Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder höher laut IRC-Bewertung war 2,89 Monate (Bereich: 1,8; 14,2) bzw. 2,86 Monate (Bereich: 1,9; 13,9) im Zanubrutinib-Arm von Kohorte 1 und Kohorte 2.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Kohorte 1 sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS beider Arme in Kohorte 1 sehen Sie in Abbildung 1.

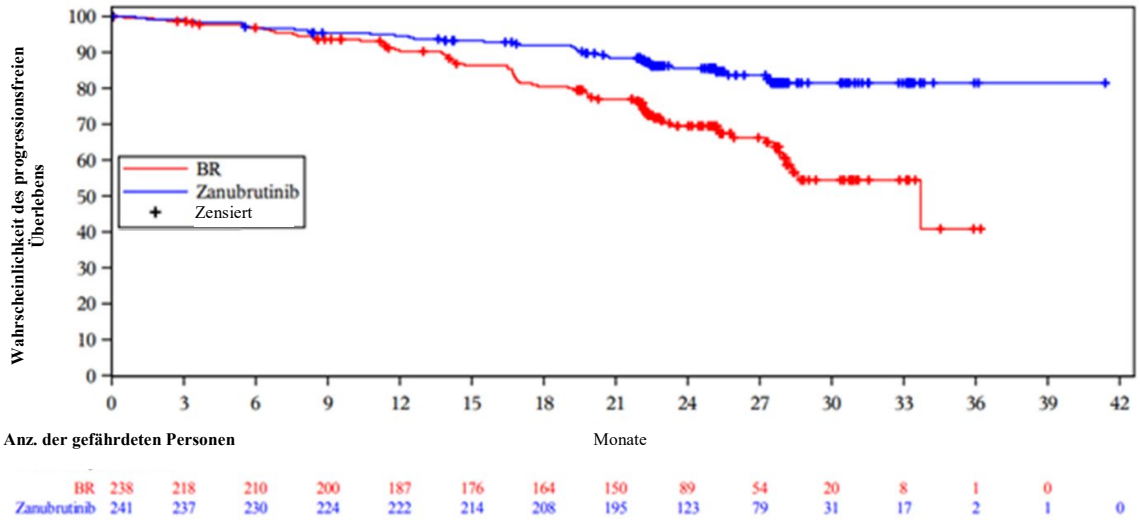
Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse in der SEQUOIA-Studie

	Kohorte 1* Patienten ohne Del(17p)	
Endpunkt	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab (N = 238)**
Progressionsfreies Überleben†		
Anzahl Ereignisse, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Fortschreiten der Erkrankung, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Tod, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Median (95 %-KI), Monate a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Hazard Ratio (95 %-KI) b	0,42 (0,28; 0,63)	
p-Wert c	< 0,0001	
Gesamtansprechrate† % (95 %-KI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Gesamtansprechrate: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: vollständiges Ansprechen, CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatopoetischer Regeneration, nPR: noduläres partielles Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, PR-L: partielles Ansprechen mit Lymphozytom, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht schätzbar, die mediane Nachbeobachtungszeit für PFS war 25,0 Monate (95 %-KI: 24,6; 25,2).
* ITT-Analyseset
† Bewertet von einer unabhängigen zentralen Prüfkommission.
[a] Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.
[b] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Bendamustin + Rituximab als Referenzgruppe.
[c] Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

In einer aktualisierten Ad-hoc-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit für PFS von 33,5 Monaten entsprach das vom Prüfarzt bewertete PFS weiterhin der primären Analyse mit einer HR von 0,33 (95 %-KI: 0,22 bis 0,48, deskriptiver p < 0,0001) im Zanubrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm. Das mediane PFS wurde mit dem Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und lag im BR-Arm bei 39,2 Monaten. 36 Monate nach der Randomisierung wurden 83,6 % der mit Zanubrutinib und 55,1 % der mit BR behandelten Patienten als progressionsfrei und lebend eingeschätzt. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,8 Monaten wurde das mediane OS in keinem Arm erreicht; im Zanubrutinib-Arm lag die Schätzung der 36-monatigen OS-Rate bei 90,9 % (95 %-KI: 86,3 bis 94,0) und im BR-Arm bei 89,5 % (95 %-KI: 84,2 bis 93,1).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des IRC-bewerteten PFS in der SEQUOIA-Studie Kohorte 1 (ITT-Population)



ALPINE-Studie (BGB-3111-305): Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer (R/R) CLL
Die ALPINE-Studie (BGB-3111-305) ist eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. An der Studie nahmen 652 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie teil. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib oder einmal täglich 420 mg Ibrutinib zugewiesen, die sie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität erhielten.

Die Randomisierung wurde nach Alter (< 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China versus Nicht-China), Refraktärstatus (ja oder nein) und del(17p)/*TP53*-Mutationsstatus (liegt vor oder nicht) stratifiziert.

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn waren im ITT-Analyseset und bei den ersten 415 randomisierten Patienten im Allgemeinen zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Im ITT-Analyseset betrug das Durchschnittsalter 67,0 Jahre in der Zanubrutinib-Gruppe und 68,0 Jahre in der Ibrutinib-Gruppe. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 (97,9 % im Zanubrutinib-Arm; 96,0 % im Ibrutinib-Arm). Die ersten 415 randomisierten Patienten wiesen ähnliche demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale auf. Die mediane Anzahl der vorangegangenen systemischen Therapielinien ist 1,0 im Zanubrutinib-Arm (Bereich 1 bis 6) und 1,0 im Ibrutinib-Arm (Bereich 1 bis 8) sowohl im ITT-Analyseset als auch bei den ersten 415 randomisierten Patienten.

Patienten, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt worden waren, wurden von der Studie 305 ausgeschlossen, und es liegen nur begrenzte Daten für Zanubrutinib nach vorheriger Behandlung mit einem BCL-2-Inhibitor vor.

Von insgesamt 652 Patienten wurden 327 einer Zanubrutinib-Monotherapie und 325 einer Ibrutinib-Monotherapie zugewiesen. Die Wirksamkeitsbeurteilung basiert auf der vorab festgelegten Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten der ITT-Population. Von diesen wurden 207 auf eine Zanubrutinib-Monotherapie und 208 auf eine Ibrutinib-Monotherapie randomisiert. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR, definiert als partielles Ansprechen oder besser).

Bei der vorab festgelegten ORR-Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten zeigte Zanubrutinib Nichtunterlegenheit (einseitiger $p < 0{,}0001$) und Überlegenheit (zweiseitiger $p = 0{,}0006$) gegenüber Ibrutinib in dem im Prüfplan festgelegten primären Endpunkt ORR, bewertet durch den Prüfarzt. Das Ansprechen gemäß IRC-Beurteilung zeigte ebenfalls die Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (einseitiger $p < 0{,}0001$). Bei der abschließenden ORR-Auswertung war die vom Prüfarzt ermittelte ORR im Zanubrutinib-Arm weiterhin höher als im Ibrutinib-Arm (79,5 % gegenüber 71,1 %) (deskriptiver $p = 0{,}0133$); die von der IRC ermittelte ORR war im Zanubrutinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Ibrutinib-Arm, was die Überlegenheit belegt (80,4 % beziehungsweise 72,9 %; zweiseitiger $p = 0{,}0264$).

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse in der ALPINE-Studie (vorab festgelegte Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten) durch den Prüfarzt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt) und IRC-Beurteilung

	Vom Prüfarzt beurteilt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt)		**Von der IRC beurteilt**	
Endpunkt	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**
Gesamtansprechrate[§] n (%) (95 %-KI)	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)
Ansprechrate [a] (95 %-KI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Nichtunterlegenheit [b]	einseitiger p-Wert < 0,0001		einseitiger p-Wert < 0,0001	
Überlegenheit [c]	zweiseitiger p-Wert 0,0006		zweiseitiger p-Wert 0,0121	
Dauer des Ansprechens [d]: Ereignisfreie Rate nach 12 Monaten % (95 %-KI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Gesamtansprechrate: CR+CRi+nPR+PR, CR: vollständiges Ansprechen, CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatopoetischer Regeneration, nPR: noduläres partielles Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, KI: Konfidenzintervall
Die mediane Dauer des Ansprechens basierend auf der Bewertung des Prüfarztes wurde im Zanubrutinib-Arm bei der abschließenden Auswertung nicht erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie betrug 15,31 Monate (Bereich: 0,1; 23,1) im Zanubrutinib-Arm und 15,43 Monate (Bereich: 0,1; 26,0) im Ibrutinib-Arm.
[§] Der Hypothesentest zur Nichtunterlegenheit der ORR zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse basiert nur auf den ersten 415 randomisierten Patienten und hat ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,005.
[a] Ansprechrate: geschätztes Verhältnis der Gesamtansprechrate im Zanubrutinib-Arm dividiert durch jene im Ibrutinib-Arm.
[b] Stratifizierter Test gegen eine Null–Response-Rate von 0,8558.
[c] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.
[d] Kaplan-Meier-Schätzung.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen basierend auf der Bewertung des Prüfarztes lag in der ORR-Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten bei 5,59 Monaten (Bereich: 2,7; 14,1) im Zanubrutinib-Arm und 5,65 Monaten (Bereich: 2,8; 16,7) im Ibrutinib-Arm. Die Ergebnisse der Bewertung durch die IRC waren gleich (5,55 Monate und 5,63 Monate im Zanubrutinib- bzw. im Ibrutinib-Arm). In der abschließenden ORR-Auswertung aller 652 randomisierten Patienten blieb die mediane Zeit bis zum Ansprechen unverändert (5,59 Monate und 5,65 Monate nach Bewertung durch den Prüfarzt sowie 5,52 Monate und 5,62 Monate nach Bewertung durch die IRC im Zanubrutinib- bzw. Ibrutinib-Arm).

Bei Patienten mit del(17p)-Mutation unter den ersten 415 randomisierten Patienten betrug die vom Prüfarzt bewertete ORR 83,3 % (95 %-KI 62,5, 95,3; 20 von 24 Patienten) im Zanubrutinib-Arm und 53,8 % (95 %-KI 33,4, 73,4; 14 von 26 Patienten) im Ibrutinib-Arm. Basierend auf der IRC-Bewertung betrug die ORR 79,2 % (95 %-KI 57,8, 92,9; 19 von 24 Patienten) im Zanubrutinib-Arm und 61,5 % (95 %-KI 40,6, 79,8; 16 von 26 Patienten) im Ibrutinib-Arm. Bei der abschließenden ORR-Auswertung aller 652 randomisierten Patienten betrug die vom Prüfarzt bewertete ORR 86,7 % (95 %-KI 73,2, 94,9; 39 von 45 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Zanubrutinib-Arm und 56,0 % (95 %-KI 41,3, 70,0; 28 von 50 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Ibrutinib-Arm. Basierend auf der IRC-Bewertung betrug die ORR 86,7 % (95 %-KI 73,2, 94,9; 39 von 45 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Zanubrutinib-Arm und 64,0 % (95 %-KI 49,2, 77,1; 32 von 50 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Ibrutinib-Arm.

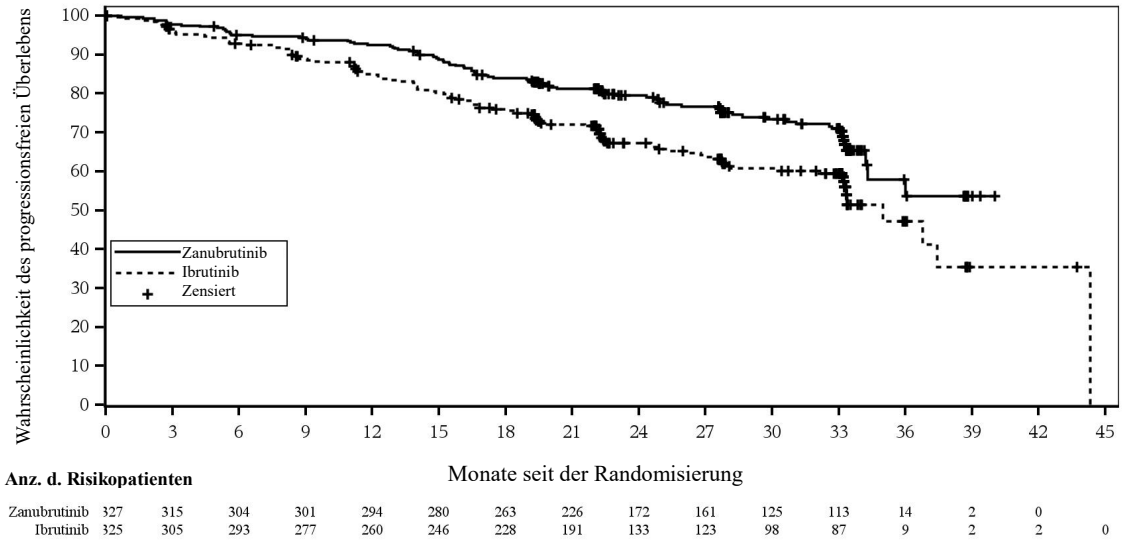
Zum vordefinierten Zeitpunkt der endgültigen PFS-Analyse (Stichtag 8. August 2022) waren insgesamt 652 Patienten eingeschlossen. Die mediane PFS-Nachbeobachtungszeit betrug 28,1 Monate nach Bewertung durch den Prüfarzt und 30,7 Monate nach Bewertung durch das IRC. Zanubrutinib zeigte eine Überlegenheit beim PFS gegenüber Ibrutinib, sowohl nach Bewertung durch den Prüfarzt als auch durch das IRC. Die Wirksamkeitsergebnisse für das PFS sind in Tabelle 9 dargestellt, und ein Kaplan-Meier-Diagramm nach Bewertung durch das IRC findet sich in Abbildung 2.

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse in der ALPINE-Studie (vordefinierte abschließende PFS-Analyse aller 652 randomisierten Patienten) durch Prüfarzt- und IRC-Beurteilung (Stichtag: 8. August 2022)

Endpunkt	Vom Prüfarzt beurteilt		Unabhängig beurteilt	
	Zanubrutinib (N = 327)	**Ibrutinib (N = 325)**	**Zanubrutinib (N = 327)**	**Ibrutinib (N = 325)**
Progressionsfreies Überleben				
Ereignisse, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Hazard-Ratio[a] (95 %-KI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-seitiger p-Wertb	0,0024		0,0024	

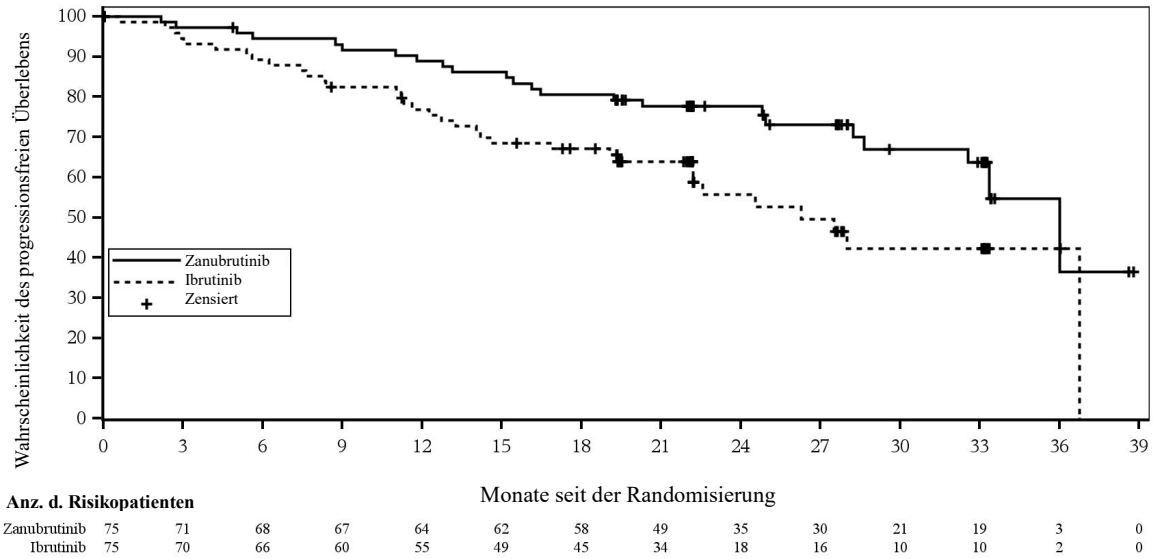
[a] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Ibrutinib als Referenzgruppe.
[b] Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens nach ICR Überprüfung (Stichtag: 8. August 2022)



Bei Patienten mit del(17p)/TP53-Mutation betrug die Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben nach Einschätzung des Prüfarztes 0,53 (95 % CI 0,31, 0,88). Nach unabhängiger Überprüfung betrug die Hazard Ratio 0,52 (95 % KI 0,30, 0,88) (Abbildung 3).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens gemäß unabhängiger zentraler Prüfung für Patienten mit del(17p) oder TP53 (ITT) (Stichtag: 8. August 2022)



Bei einer geschätzten medianen Nachbeobachtung von 32,8 Monate wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Armen nicht erreicht, wobei bei 17 % der Patienten ein Ereignis auftrat.

Patienten mit follikulärem Lymphom (FL)
In der ROSEWOOD-Studie (BGB-3111-212), einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie, wurde die Wirksamkeit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab beurteilt. Insgesamt wurden 217 Patienten mit rezidiviertem (definiert als Krankheitsprogression nach Abschluss der aktuellsten Therapie) oder refraktärem (definiert als Versagen, ein CR oder PR in der aktuellsten Behandlung zu erreichen) follikulärem Lymphom (FL) Grad 1–3a, die zuvor mindestens zwei vorherige systemische Therapien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und einer geeigneten Alkylans-basierten Kombinationstherapie, erhalten haben, in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib, die sie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität erhielten, in Kombination mit 1 000 mg intravenösem Obinutuzumab (Arm A) oder nur Obinutuzumab (Arm B) zugewiesen. Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 des ersten Zyklus und danach an Tag 1 von Zyklus 2–6 verabreicht. Jeder Zyklus war 28 Tage lang. Die Patienten erhielten eine optionale Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab: eine Infusion jeden zweiten Zyklus, maximal 20 Dosen.

Für die in den Obinutuzumab-Arm randomisierten Patienten war ein Crossover möglich und sie konnten die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab im Fall eines Fortschreitens der Krankheit oder des Ausbleibens eines Ansprechens (definiert als stabile Erkrankung als bestes Ansprechen) nach 12 Zyklen erhalten.

Die Randomisierung wurde nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 bis 3 versus > 3), Rituximab-Refraktärstatus (ja oder nein) und geografischer Region (China versus andere Länder) stratifiziert.

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn waren bei den 217 randomisierten Patienten im Allgemeinen zwischen dem Arm mit der Zanubrutinib-Kombination und dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie ausgewogen. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 31 bis 88), 49,8 % waren männlich und 64,1 % weiß. Die Mehrheit (97,2 %) der Patienten hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 vor Behandlungsbeginn.

Die Erkrankung der meisten Patienten war beim Screening im Stadium III oder IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation (179 Patienten [82.5 %]). Achtundachtzig Patienten (40,6 %) hatten eine große Tumormasse (definiert als > 1 Baseline-Zielläsion mit einem Durchmesser von > 5 cm). Einhundertdreiundzwanzig Patienten (56,7 %) erfüllten die GELF-Kriterien.

Die mediane Anzahl der vorangegangenen Krebstherapien war 3 Therapielinien (Bereich 2 bis 11 Linien). Alle 217 Patienten hatten > 2 vorherige Therapielinien, die eine Rituximab-Therapie (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) umfassten, erhalten; und 59 der 217 Patienten (27,7 %) hatten > 3 vorherige Therapielinien erhalten. Von den 217 Patienten waren 114 (52,5 %) gegenüber Rituximab refraktär (definiert als Versagen, auf ein vorheriges Rituximab enthaltendes Regime [Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie] anzusprechen, oder ein Fortschreiten der Erkrankung während eines solchen Regimes oder Fortschreitender Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Dosis oder während der Induktions- oder Erhaltungstherapie). Zwölf (5,5 %) Patienten hatten zuvor Obinutuzumab erhalten.

Von insgesamt 217 Patienten wurden 145 dem Arm mit der Zanubrutinib-Kombination und 72 dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie randomisiert zugewiesen. Die mediane Nachbeobachtung betrug im Arm mit der Kombination von Zanubrutinib und Obinutuzumab 20,21 Monate und im Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie 20,40 Monate. Die mediane Dauer der Zanubrutinib-Exposition betrug 12,16 Monate.

Von den 72 Patienten, die randomisiert dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie zugewiesen wurden, wechselten 35 zur Kombinationstherapie.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (definiert als partielles Ansprechen oder vollständiges Ansprechen) gemäß unabhängiger zentraler Bewertung mittels der Lugano-Klassifikation für NHL. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens (DoR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse gemäß unabhängiger zentraler Bewertung (ITT) (ROSEWOOD-Studie)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145) n (%)	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI[a])	100 (69,0) (60,8, 76,4)	33 (45,8) (34,0, 58,0)
p-Wert[b]	0,0012	
CR	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	43 (29,7)	19 (26,4)
Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median (95 %-KI)[c]	NE (25,3, NE)	14 (9,2, 25,1)
DoR-Rate nach 12 Monaten (95 %-KI)[d]	72,8 (62,1, 80,9)	55,1 (34,4, 71,6)
DoR-Rate nach 18 Monaten (95 %-KI)[d]	69,3 (57,8, 78,2)	41,9 (22,6, 60,1)
Progressionsfreies Überleben (Monate)		
Median (95 %-KI)[c]	28,0 (16,1, NE)	10,4 (6,5, 13,8)

Gesamtansprechrate: CR+PR, CR: vollständiges Ansprechen, PR: partielles Ansprechen

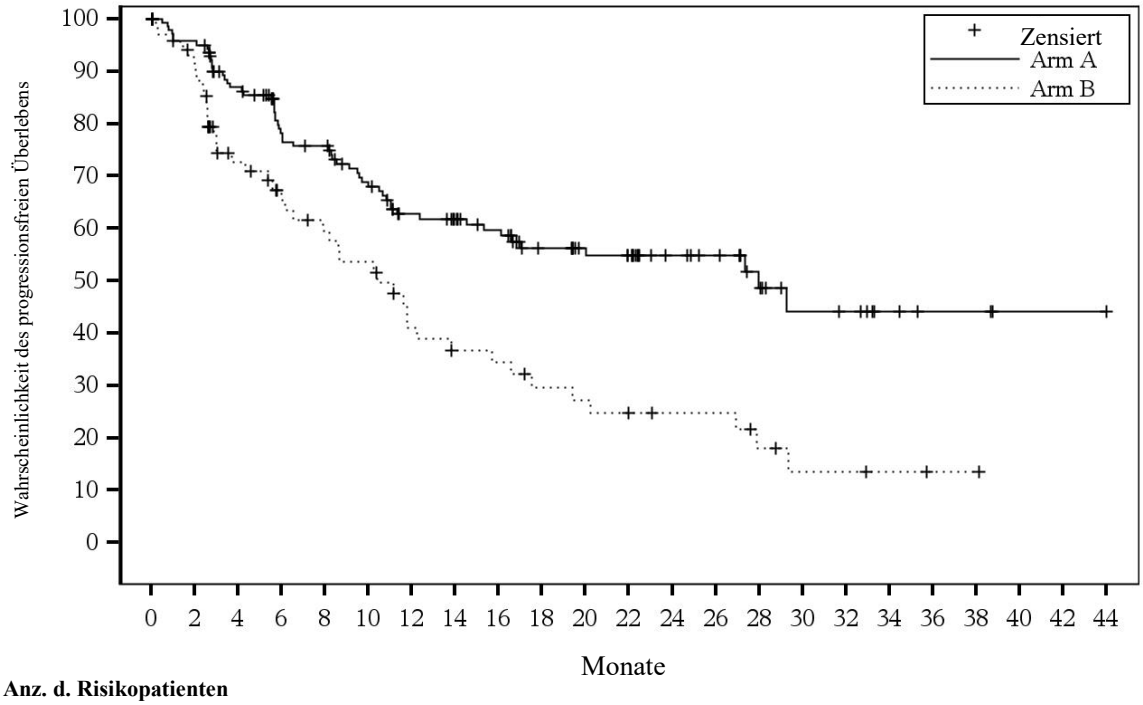
[a] Schätzung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Rituximab-Refraktärstatus, Anzahl vorheriger Therapielinien und geografischer Region gemäß IRT.

[c] Die Medianwerte wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.

[d] Die DoR-Raten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Greenwood-Formel; die DoR wurde nicht hinsichtlich Fehler 1. Art kontrolliert und die KI waren nominal.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens gemäß unabhängiger zentraler Prüfung (ITT)



Anz. d. Risikopatienten

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

Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Gesamtüberleben
Neunundzwanzig Patienten (20,0 %) im Kombinationsarm und 22 Patienten (30,6 %) im Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie starben. Die Gesamtüberlebensrate lag nach 18 Monaten im Kombinationsarm bei 84,6 % (95 %-KI: 77,1; 89,8) und im Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie bei 73,5 % (95 %-KI: 60,7, 82,7). Die OS-Analyse kann durch die 35 Patienten (48,6 %), die vom Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie zum Kombinationsarm gewechselt haben, verzerrt sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BRUKINSA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des lymphoplasmazytischem Lymphoms und bei der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Plasma-Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Zanubrutinib steigen proportional über einen Dosisbereich von 40 mg bis 320 mg (das 0,13- bis 1-Fache der empfohlenen Tagesdosis). Nach wiederholter Anwendung von Zanubrutinib für eine Woche wurde eine begrenzte systemische Akkumulation beobachtet.

Das geometrische Mittel (CV%) der täglichen AUC von Zanubrutinib im Steady State beträgt 2.099 (42 %) ng h/ml nach 160 mg zweimal täglich und 1.917 (59 %) ng h/ml nach 320 mg einmal täglich. Das geometrische Mittel (CV%) der C_{max} von Zanubrutinib im Steady-State

beträgt 299 (56 %) ng/ml nach 160 mg zweimal täglich und 533 (55 %) ng/ml nach 320 mg einmal täglich.

Resorption

Die mediane t_{max} von Zanubrutinib beträgt 2 Stunden. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der AUC oder der C_{max} von Zanubrutinib nach einer fettreichen Mahlzeit (etwa 1.000 Kalorien mit 50 % des Gesamtkaloriengehalts als Fett) bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

Das geometrische Mittel (CV%) des scheinbaren Verteilungsvolumens von Zanubrutinib im Steady-State während der terminalen Phase (Vz/F) betrug 522 l (71 %). Die Plasmaproteinbindung von Zanubrutinib beträgt ungefähr 94 % und der Blut/Plasma-Quotient betrug 0,7-0,8.

Biotransformation

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch Cytochrom-P450(CYP)3A metabolisiert.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit ($t_{½}$) von Zanubrutinib beträgt etwa 2 bis 4 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Zanubrutinib von 160 mg oder 320 mg. Das geometrische Mittel (CV%) der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Zanubrutinib betrug während der terminalen Phase 128 (61 %) l/h. Nach einer einzelnen radioaktiv markierten Dosis von Zanubrutinib von 320 mg, verabreicht an gesunde Probanden, wurden etwa 87 % der Dosis im Stuhl (38 % unverändert) und 8 % im Urin (weniger als 1 % unverändert) zurückgewonnen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Das Alter (19 bis 90 Jahre, mittleres Alter 65 ± 12,5) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib (N = 1291).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Zanubrutinib bei Patienten unter 18 Jahren durchgeführt.

Geschlecht

Das Geschlecht (872 Männer und 419 Frauen) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib.

Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit (964 weiß, 237 asiatisch, 30 schwarz und 25 kategorisiert als Andere) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib.

Körpergewicht

Das Körpergewicht (36 bis 149 kg, mittleres Gewicht 76,5 ± 16,9 kg) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib (N = 1291).

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination von Zanubrutinib ist minimal. Eine leichte und mäßige Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min, geschätzt durch die Cockcroft-Gault-Formel) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keinen Einfluss auf die Exposition zu Zanubrutinib. Die Analyse beruhte auf 362 Patienten mit normaler Nierenfunktion, 523 mit leichter Nierenfunktionsstörung, 303 mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, 11 mit schwerer Nierenfunktionsstörung und einem mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Auswirkungen einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) und der Dialyse auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib sind nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Gesamt-AUC von Zanubrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um 11 %, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) um 21 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) um 60 % erhöht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die AUC von freiem Zanubrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um 23 %, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) um 43 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) um 194 % erhöht. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Child-Pugh-Scores, dem Serumalbumin-Ausgangswert, dem Serumbilirubin-Ausgangswert, dem Prothrombinzeit-Ausgangswert und der AUC von ungebundenem Zanubrutinib beobachtet.

In-vitro-Studien

CYP-Enzyme
Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP2B6 und CYP2C8. CYP1A2 wird nicht durch Zanubrutinib induziert.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren
Zanubrutinib ist wahrscheinlich ein P-gp-Substrat. Zanubrutinib ist kein Substrat oder Inhibitor von OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 oder OATP1B3.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In einer *In-vitro*-Studie wurde gezeigt, dass eine potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Zanubrutinib und Rituximab gering ist und dass es unwahrscheinlich ist, dass Zanubrutinib mit der Anti-CD20-antikörperinduzierten ADCC-Wirkung interagiert.
In vitro, *ex vivo* und in tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Zanubrutinib keine oder nur minimale Auswirkungen auf die Thromobzytenaktivierung, Glykoproteinexpression und Thrombusbildung hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Das allgemeine toxikologische Profil von Zanubrutinib wurde in Sprague-Dawley-Ratten über eine 6-monatige Behandlung und in Beagle-Hunden über eine 9-monatige Behandlung nach oraler Verabreichung charakterisiert.

In 6-monatigen Studien mit wiederholter Verabreichung an Ratten wurde eine Testprodukt bezogene Mortalität mit histologischen Befunden im Gastrointestinaltrakt bei einer Dosis von 1.000 mg/kg/Tag (das 81-fache der klinischen AUC) festgestellt. Andere Befunde wurden insbesondere im Pankreas (Atrophie, Fibroplasie, Blutungen und/oder Infiltration mit Entzündungszellen) bei Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (das 3-Fache der klinischen AUC), in der Haut um die Nase/den Mund/die Augen (Infiltration mit Entzündungszellen, Erosion/Ulcus) ab einer Dosis von 300 mg/kg/Tag (das 16-fache der klinischen AUC) und in den Lungen (Vorhandensein von Makrophagen in den Alveolen) bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag festgestellt. Mit Ausnahme der Pankreasbefunde, die nicht als klinisch relevant angesehen wurden, waren alle diese Befunde nach einer 6-wöchigen Erholungszeit vollständig oder teilweise reversibel.

In 9-monatigen Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunden traten Testprodukt bezogene Befunde insbesondere im Gastrointestinaltrakt (weicher/wässriger/schleimiger Stuhl), der Haut (Hautausschlag, rote Verfärbung und Verdickung/Abschuppung) und in den Mesenterial-, Unterkiefer- und Bauchlymphknoten sowie in der Milz (lymphoide Depletion oder Erythrophagozytose) bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (3-fache der klinischen AUC) bis 100 mg/kg/Tag (18-fache der klinischen AUC) auf. All diese Befunde waren nach einer 6-wöchigen Erholungszeit vollständig oder teilweise reversibel.

Karzinogenität/Genotoxizität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Zanubrutinib durchgeführt.
Zanubrutinib war in einem bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test) nicht mutagen und war weder in einem Chromosomenaberrationstest in Säugetierzellen (CHO-Zellen) noch in einem *In-vivo*-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten clastogen.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Eine kombinierte Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität sowie zur frühen embryofetalen Entwicklung wurde bei Zanubrutinib-Dosen von 30, 100 und 300 mg/kg/Tag oral an Ratten durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt, jedoch wurden bei der höchsten getesteten Dosis morphologische Spermienanomalien und erhöhte Postimplantationsverluste beobachtet. Die Dosis von 100 mg/kg/Tag beträgt etwa das 13-fache der humantherapeutischen Exposition.

Toxizitätsstudien zur embryofötalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Zanubrutinib wurde im Zeitraum der Organogenese in Dosen von 30, 75 und 150 mg/kg/Tag oral an trächtige Ratten verabreicht. Bei allen Dosisstufen wurden Herzmissbildungen (2- oder 3-kammerige Herzen mit der Inzidenz von 0,3 %-1,5 %) in Abwesenheit von maternaler Toxizität beobachtet. Die Dosis von 30 mg/kg/Tag beträgt etwa das 5-fache der humantherapeutischen Exposition.

Die Anwendung von 30, 70 und 150 mg/kg/Tag Zanubrutinib im Zeitraum der Organogenese führte bei trächtigen Kaninchen bei der höchsten Dosis zu Postimplantationsverlusten. Die Dosis von 70 mg/kg beträgt etwa das 25-fache der humantherapeutischen Exposition und war mit maternaler Toxizität assoziiert.

In einer Toxizitätsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde Zanubrutinib von der Implantation bis zur Entwöhnung in Dosen von 30, 75 und 150 mg/kg/Tag oral verabreicht. Die Nachkommen der mittleren und hohen Dosisgruppen hatten vor der Entwöhnung ein verringertes Körpergewicht und alle Dosisgruppen wiesen unerwünschte Augenbefunde (z. B. Katarakt, hervorstehendes Auge) auf. Die Dosis von 30 mg/kg/Tag beträgt etwa das 5-fache der humantherapeutischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)

Druckfarbe

Verestertes Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherter Verschluss aus Polypropylen. Jede Flasche enthält 120 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tel.: +353 1 566 7660
E-Mail bg.ireland@beigene.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1576/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22 November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im Internetportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib bei Patienten mit R/R-MZL weiter zu bestätigen, wird der MAH den Abschlussbericht der Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES) vorlegen: Studie BGB-3111-308: eine globale, multizentrische, offene, randomisierte Studie der Phase III zu Zanubrutinib plus Rituximab im Vergleich zu Lenalidomid plus Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Marginalzonenlymphom (NCT05100862).	bis Q4 2028
Der MAH wird die aktualisierten zur ROSEWOOD-Studie (BGB-3111-212) gehörenden Wirksamkeitsdaten (ORR, DoR, PFS) und Sicherheitsdaten im Rahmen seiner Pflichten nach der Zulassung vorlegen.	bis Q2 2025

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRUKINSA 80 mg Hartkapseln
Zanubrutinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irland
Tel.: +353 1 566 7660
E-Mail bg.ireland@beigene.com

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1576/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

BRUKINSA

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRUKINSA 80 mg Hartkapseln
Zanubrutinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1576/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

BRUKINSA 80 mg Hartkapseln
Zanubrutinib

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist BRUKINSA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von BRUKINSA beachten?
3. Wie ist BRUKINSA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BRUKINSA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist BRUKINSA und wofür wird es angewendet?

BRUKINSA ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebs, das den Wirkstoff Zanubrutinib enthält. Es gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Proteinkinase-Inhibitoren. Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Bruton-Tyrosinkinase hemmt, ein Protein im Körper, das das Wachstum und Überleben von Krebszellen unterstützt. Indem BRUKINSA dieses Protein hemmt, reduziert es die Anzahl von Krebszellen und verlangsamt das Fortschreiten der Krebserkrankung.

BRUKINSA wird angewendet zur Behandlung von Morbus Waldenström (auch bekannt als lymphoplasmozytisches Lymphom), ein Krebs, der eine Art der weißen Blutkörperchen, sogenannte B-Lymphozyten, betrifft, die zu große Mengen eines Proteins namens IgM produzieren.

Dieses Arzneimittel wird angewendet, wenn die Erkrankung erneut auftritt, die vorherige Behandlung nicht gewirkt hat oder bei Patienten, die keine Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper erhalten können.

BRUKINSA wird auch zur Behandlung von Marginalzonenlymphomen angewendet. Dies ist eine Krebsart, die ebenfalls die B-Lymphozyten oder B-Zellen betrifft. Beim Marginalzonenlymphom vermehren sich die abnormen B-Zellen zu schnell und leben zu lange. Dies kann zu einer Vergrößerung von Organen führen, die Teil der natürlichen Abwehr des Körpers sind, z. B. Lymphknoten und Milz. Die abnormen B-Zellen können auch Auswirkungen auf verschiedene Organe haben, wie etwa Magen, Speicheldrüse, Schilddrüse, Augen, Lunge, Knochenmark und Blut. Bei den Patienten können Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Nachtschweiß auftreten, aber auch Symptome, die davon abhängen, wo sich das Lymphom entwickelt. Dieses Arzneimittel wird angewendet, wenn die Erkrankung erneut auftritt oder die vorherige Behandlung nicht gewirkt hat.

BRUKINSA wird auch zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) eingesetzt, einer weiteren Krebsart, die B-Zellen befällt und die Lymphknoten betrifft. Dieses Arzneimittel wird bei Patienten eingesetzt, die zuvor noch nicht gegen CLL behandelt wurden oder wenn die Krankheit erneut aufgetreten ist beziehungsweise auf die vorherige Behandlung nicht angesprochen hat.

BRUKINSA wird auch zur Behandlung des follikulären Lymphoms (FL) eingesetzt. Ein FL ist eine langsam wachsende Krebserkrankung, die die B-Lymphozyten betrifft. Bei einem FL befinden sich zu viele B-Lymphozyten in den Lymphknoten, der Milz und dem Knochenmark. BRUKINSA wird zusammen mit einem anderen Medikament (Obinutuzumab) angewendet, wenn die Krankheit zurückgekommen ist oder wenn zuvor angewendete Medikamente nicht gewirkt haben.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von BRUKINSA beachten?

BRUKINSA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Zanubrutinib oder einen der (in Abschnitt 6 genannten) sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie BRUKINSA einnehmen,

- wenn Sie schon einmal ungewöhnliche Blutergüsse oder Blutungen hatten oder Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt **„Einnahme von BRUKINSA zusammen mit anderen Arzneimitteln“**). Wenn Sie kürzlich eine Operation hatten oder planen, sich einer Operation zu unterziehen, kann Ihr Arzt Sie bitten, die Einnahme von BRUKINSA für kurze Zeit (3 bis 7 Tage) vor und nach Ihrer Operation oder einem zahnärztlichen Eingriff zu unterbrechen.
- wenn Sie Herzrhythmusstörungen haben oder eine schwere Herzschwäche hatten oder wenn eines der folgenden Symptome auftritt: Kurzatmigkeit, Schwäche, Schwindelgefühl, Benommenheit, Ohnmacht oder Beinahe-Ohnmacht, Schmerzen in der Brust oder geschwollene Beine
- wenn Sie jemals darauf hingewiesen wurden, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für Infektionen besteht. Während der Behandlung mit BRUKINSA können virale, bakterielle oder Pilzinfektionen mit folgenden möglichen Symptomen auftreten: Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Verwirrtheit, Körperschmerzen, Erkältungs- oder Grippesymptome, Müdigkeit oder Kurzatmigkeit, Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht).
- wenn Sie schon einmal Hepatitis B hatten oder eventuell haben, da BRUKINSA dazu führen könnte, dass die Hepatitis B-Infektion wieder aktiv wird. Die Patienten werden vor Beginn der Behandlung von ihrem Arzt gründlich auf Anzeichen dieser Infektion untersucht.
- wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben
- wenn Sie vor kurzem eine Operation hatten, insbesondere wenn dies Einfluss darauf haben könnte, wie Nahrungs- oder Arzneimittel aus dem Magen oder Darm aufgenommen werden
- wenn Sie vor kurzem eine verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen, infektionsbekämpfenden Zellen oder Blutplättchen in Ihrem Blut hatten
- wenn Sie in der Vergangenheit andere Karzinome, einschließlich Hautkrebs, hatten (z. B. Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom). Wenden Sie bitte Sonnenschutz an.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind).

Tests und Kontrolluntersuchungen vor und während der Behandlung

Laboruntersuchungen können in den ersten Wochen der Behandlung eine Lymphozytose, eine Erhöhung der Anzahl von weißen Blutzellen (Lymphozyten) in Ihrem Blut, zeigen. Dies ist eine erwartete Wirkung, die einige Monate andauern kann. Es bedeutet nicht unbedingt, dass sich Ihr Blutkrebs verschlimmert. Ihr Arzt wird Ihr Blutbild vor und während der Behandlung kontrollieren.

In seltenen Fällen kann es sein, dass der Arzt Ihnen ein anderes Arzneimittel verordnet. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, was Ihre Untersuchungsergebnisse bedeuten.

Tumorlysesyndrom (TLS): Ungewöhnliche Mengen bestimmter Substanzen im Blut durch den raschen Abbau von Krebszellen sind während der Behandlung von Krebs und manchmal auch ohne Behandlung aufgetreten. Dies kann zu Veränderungen der Nierenfunktion, abnormem Herzschlag oder Krampfanfällen führen. Ihr Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft wird eventuell Ihr Blut auf TLS untersuchen.

Kinder und Jugendliche
BRUKINSA sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, weil eine Wirkung unwahrscheinlich ist.

Einnahme von BRUKINSA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies gilt auch für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel. Der Grund dafür ist, dass BRUKINSA die Wirkung einiger Arzneimittel beeinträchtigen kann. Ebenso können einige Arzneimittel die Wirkung von BRUKINSA beeinflussen.

BRUKINSA kann dazu führen, dass Sie leichter bluten. Deshalb sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Arzneimittel wie:
- Acetylsalicylsäure (Aspirin) und nicht-steroidale Entzündungshemmer (Nicht-steroidale Antirheumatika, NSAR) wie Ibuprofen und Naproxen,
- Antikoagulanzien wie Warfarin, Heparin und sonstige Arzneimittel für die Behandlung oder zur Vorbeugung von Blutgerinnseln,
- Nahrungsergänzungsmittel, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können, wie Fischöl, Vitamin E oder Leinsamen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie BRUKINSA einnehmen, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie sich nicht sicher sind).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen – Die Wirkungen von BRUKINSA oder anderen Arzneimitteln können beeinflusst werden, wenn Sie BRUKINSA zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen – Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Nafcillin oder Rifampicin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen – Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion – Efavirenz, Etravirin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir
- Arzneimittel zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen bei einer Chemotherapie – Aprepitant
- Arzneimittel zur Behandlung einer Depression – Fluvoxamin, Johanniskraut
- Arzneimittel zur Behandlung anderer Krebserkrankungen (Kinaseinhibitoren) – Imatinib
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Schmerzen im Brustkorb – Bosentan, Diltiazem, Verapamil
- Herzmedikamente/Antiarrhythmika – Digoxin, Dronedaron, Quinidin
- Arzneimittel zur Vermeidung von Anfällen, zur Behandlung einer Epilepsie oder zur Behandlung einer schmerzhaften Erkrankung des Gesichts namens Trigeminusneuralgie – Carbamazepin, Mephenytoin, Phenytoin
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne und Cluster-Kopfschmerz – Dihydroergotamin, Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung extremer Schläfrigkeit und anderer Schlafprobleme – Modafinil

- Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen und Tourette-Syndrom – Pimozid
- Narkosemittel – Alfentanil, Fentanyl
- Arzneimittel, die als Immunsuppressiva bezeichnet werden – Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus

Einnahme von BRUKINSA zusammen mit Nahrungsmitteln
Der Verzehr von Grapefruit oder Bitterorangen (Sevilla-Orangen) sollte in der Zeit, in der Sie BRUKINSA einnehmen, mit Vorsicht erfolgen. Der Grund dafür ist, dass dies die Menge von BRUKINSA in Ihrem Blut erhöhen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit
Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie nicht schwanger werden. BRUKINSA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob BRUKINSA Ihr ungeborenes Kind schädigt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit BRUKINSA und mindestens einen Monat nach der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Hormonelle Verhütungsmittel wie die Pille oder hormonfreisetzende Systeme müssen zusammen mit einer Barrieremethode zur Verhütung (z. B. Kondome) verwendet werden.

- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden.
- Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie nicht stillen. BRUKINSA kann in die Muttermilch übergehen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Einnahme von BRUKINSA können Sie sich müde fühlen oder Ihnen kann schwindlig sein, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

BRUKINSA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist BRUKINSA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg (4 Kapseln) pro Tag entweder als 4 Kapseln einmal täglich oder 2 Kapseln morgens und 2 abends.
Ihr Arzt wird die Dosis möglicherweise anpassen.
Nehmen Sie die Kapseln über den Mund mit einem Glas Wasser mit Nahrungsmitteln oder zwischen den Mahlzeiten ein.
Nehmen Sie die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein.
BRUKINSA wirkt am besten, wenn es im Ganzen geschluckt wird. Schlucken Sie daher die Kapseln im Ganzen. Sie dürfen die Kapseln nicht öffnen, zerbrechen oder zerkauen.

Wenn Sie eine größere Menge von BRUKINSA eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr BRUKINSA eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie umgehend mit einem Arzt. Nehmen Sie die Packung der Kapseln und diese Gebrauchsinformation mit.

Wenn Sie die Einnahme von BRUKINSA vergessen haben
Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die Dosis beim nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt ein und fahren Sie mit dem üblichen Einnahmeschema fort. Wenn Sie BRUKINSA einmal täglich einnehmen, nehmen Sie Ihre nächste Dosis am nächsten Tag ein. Wenn Sie BRUKINSA zweimal täglich, morgens und abends, einnehmen und Ihre Einnahme am Morgen vergessen haben, nehmen Sie Ihre nächste Dosis am Abend ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge

ein, wenn Sie die vorherige Einnahme der Kapsel vergessen haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wann Sie Ihre nächste Dosis einnehmen sollen.

Wenn Sie die Einnahme von BRUKINSA abbrechen
Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Einnahme von BRUKINSA und informieren Sie umgehend einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- juckender erhabener Hautausschlag, Atembeschwerden, Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen – möglicherweise haben Sie eine allergische Reaktion auf das Medikament.

Informieren Sie umgehend einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Fieber, Schüttelfrost, Körperschmerzen, Müdigkeit, Erkältungs- oder Grippesymptome, Kurzatmigkeit, häufiges und schmerzhaftes Wasserlassen – dies könnten Anzeichen einer Infektion sein (durch Viren, Bakterien oder Pilze). Dazu können Infektionen der Nase, Nasennebenhöhlen oder des Rachens (Infektion der oberen Atemwege), Pneumonie oder Harnwegsinfektion gehören.
- Blutergüsse oder erhöhte Neigung zu Blutergüssen; Prellungen
- Blutungen
- Muskel- und Knochenschmerzen
- Hautausschlag
- Infektion der Lunge (Infektion der unteren Atemwege)
- Schwindel
- Durchfall; Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine Lösung zum Ausgleich von Flüssigkeits- und Salzverlust oder ein anderes Arzneimittel geben müssen
- Husten
- Müdigkeit
- Bluthochdruck
- Verstopfung
- Blut im Urin
- Bluttests, die eine verringerte Anzahl von Blutzellen zeigen. Ihr Arzt wird während der Behandlung mit BRUKINSA Bluttests durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutzellen zu überprüfen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- geschwollene Hände, Knöchel oder Füße
- Nasenbluten
- Hautjucken
- kleine punktförmige Blutungen unter der Haut
- schneller Puls (hohe Herzfrequenz), aussetzender Herzschlag, schwacher oder ungleichmäßiger Puls, Benommenheit, Kurzatmigkeit, Beschwerden im Brustkorb (Symptome von Herzrhythmusstörungen)
- Schwäche
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen mit Fieber (febrile Neutropenie)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- Reaktivierung von Hepatitis B (wenn Sie an Hepatitis B erkrankt waren, kann die Krankheit zurückkehren)
- Blutung aus dem Darm (Blut im Stuhl)
- ungewöhnliche Mengen bestimmter Substanzen im Blut durch den raschen Abbau von Krebszellen sind während der Behandlung von Krebs und manchmal auch ohne Behandlung aufgetreten (Tumorlysesyndrom)

Nicht bekannt:
- Rötung und Ablösen der Haut über eine größere Fläche des Körpers, die mit Juckreiz oder Schmerzen einhergehen können (generalisierte exfoliative Dermatitis)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist BRUKINSA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was BRUKINSA enthält
- Der Wirkstoff ist: Zanubrutinib. Jede Hartkapsel enthält 80 mg Zanubrutinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat (E487), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (siehe Abschnitt 2 „BRUKINSA enthält Natrium”).
  - Kapselhülle: Gelatine und Titandioxid (E171)
  - Druckfarbe: veresterter Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol (E1520).

Wie BRUKINSA aussieht und Inhalt der Packung
BRUKINSA ist eine weiße bis cremefarbene Hartkapsel mit der Kennzeichnung „ZANU 80” in schwarzer Tinte auf einer Seite.
Die Kapseln werden in einer Plastikflasche mit einem kindergesicherten Verschluss geliefert. Jede Flasche enthält 120 Hartkapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer
BeOne Medicines Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tel.: +353 1 566 7660
E-Mail bg.ireland@beigene.com

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Ireland
BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland
BeiGene Sweden AB
Símí: 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

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

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

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

Sverige
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.