

▼ 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.

Weiß 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).

**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.

Dosierung

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.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 1

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

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

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

Siehe Tabelle 2

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 Nierenfunk-

tionsstörung 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

**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

**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)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion
	Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	

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 einer BRUKINSA-Monotherapie 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 Antikoagulanzen 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 Anzeichen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet wird, sollen 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 jirovecii) traten bei Patienten auf, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie 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 einer BRUKINSA-Monotherapie 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 einer BRUKINSA-Monotherapie 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 einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und bei Bedarf behandelt werden.

Tumorlysesyndrom

Die Anwendung von Zanubrutinib 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 Anwendung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) erhöhte bei gesunden Probanden die  $C_{max}$  von Zanubrutinib um das 2,6-Fache und die AUC um das 3,8-Fache. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, 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

Simulationen der physiologisch basierten PK (PBPK) deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen eines mäßigen CYP3A-Inhibitors zu einer Erhöhung der  $C_{max}$  und der AUC von Zanubrutinib um etwa das 2-Fache führen kann. 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 CYP3A-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, H<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Infektionen der oberen Atemwege<sup>§</sup> (33 %), Blutergüsse<sup>§</sup> (30 %), Neutropenie<sup>§</sup> (28 %), Blutungen/Hämatome<sup>§</sup> (27 %), Ausschlag<sup>§</sup> (23 %) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems<sup>§</sup> (23 %) (Tabelle 3).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher (> 5 %) waren Neutropenie<sup>§</sup> (19 %), Pneumonie<sup>§</sup> (9 %), Hypertonie (7 %) und Thrombozytopenie<sup>§</sup> (6 %).

Von den 1550 Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, brachen 2,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch geführt hat, war Pneumonie<sup>§</sup> (1,4 %). Bei 5,7 % der Patienten kam es zu Neben-

wirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten.

#### 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 22,95 Monaten behandelt wurden.

Nebenwirkungen bei Patienten, deren B-Zell-Malignome mit BRUKINSA behandelt wurden, sind unten 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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

#### Andere spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Von den 1550 Patienten, die mit BRUKINSA 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 (60,3 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren gegenüber 54,0 % 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 direkt beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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.



Tabelle 3: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit B-Zell-Malignomen in klinischen Studien berichtet wurden

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe	Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektion der oberen Atemwege <sup>§</sup>	Sehr häufig (33)	2
	Pneumonie <sup>§</sup> #	Sehr häufig (18)	9
	Pneumonie	Sehr häufig (12)	7
	Infektion der unteren Atemwege	Häufig (5)	< 1
	Harnwegsinfektion	Sehr häufig (12)	2
	Bronchitis	Häufig (4)	< 1
	Hepatitis-B-Reaktivierung	Gelegentlich (< 1)	< 1
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Neutropenie <sup>§</sup>	Sehr häufig (28)	19
	Thrombozytopenie <sup>§</sup>	Sehr häufig (16)	6
	Anämie <sup>§</sup>	Sehr häufig (14)	5
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel <sup>§</sup>	Sehr häufig (11)	< 1
<b>Herzerkrankungen</b>	Vorhofflimmern und -flattern	Häufig (3)	1
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Blutergüsse <sup>§</sup>	Sehr häufig (30)	< 1
	Prellung	Sehr häufig (18)	0
	Petechien	Häufig (7)	< 1
	Purpura	Häufig (5)	< 1
	Ekchymose	Häufig (2)	< 1
	Blutungen/Hämatome <sup>§</sup> #	Sehr häufig (27)	3
	Hämaturie	Sehr häufig (10)	< 1
	Epistaxis	Häufig (7)	< 1
	Gastrointestinale Blutungen	Gelegentlich (< 1)	< 1
	Hypertonie <sup>§</sup>	Sehr häufig (13)	7
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten	Sehr häufig (19)	< 1
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Durchfall	Sehr häufig (19)	2
	Verstopfung	Sehr häufig (12)	< 1
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Hautausschlag <sup>§</sup>	Sehr häufig (23)	< 1
	Pruritus	Häufig (7)	< 1
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>§</sup>	Sehr häufig (23)	2
	Arthralgie	Sehr häufig (13)	< 1
	Rückenschmerzen	Sehr häufig (10)	< 1
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Erschöpfung <sup>§</sup>	Sehr häufig (16)	1
	Erschöpfung	Sehr häufig (12)	1
	Asthenie	Häufig (4)	< 1
	peripheres Ödem	Häufig (7)	< 1
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Tumorlysesyndrom <sup>§</sup> #	Gelegentlich (< 1)	< 1
<b>Untersuchungen<sup>†</sup></b>	Verringerung der absoluten Neutrophilenzahl <sup>†</sup> *	Sehr häufig (49)	21
	Verringerung der Blutplättchenzahl <sup>†</sup> *	Sehr häufig (36)	7
	Verringerter Hämoglobinspiegel <sup>†</sup> *	Sehr häufig (23)	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.

**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-Rezeptorbesetzung 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.  $\geq 10$  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). 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 (IWM) erfüllen und eine messbare Erkrankung, definiert als IgM-Spiegel im Serum  $> 0,5$  g/dl, aufweisen. Patienten mit MYD88-Mutation (MYD88<sup>MUT</sup>) 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<sup>WT</sup>) 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<sup>MUT</sup>) 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 Kaukasier. 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 rezidierte oder refraktäre Erkrankung vor; die mediane Anzahl der vorherigen Therapien betrug 1 (Bereich: 1 bis 8).

Der primärer Studienendpunkt war die Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) oder eines sehr guten partiellen Ansprechens (Very Good Partial Response, VGPR), bewertet durch eine unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee, IRC) mit Anpassung an die beim Sixth IWWM aktualisierten Ansprechkriterien. Die sekundären Endpunkte für Kohorte 1 beinhalten 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 Rezidierten/refraktären-Analyse-Set erforderlich. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 19,4 Monate. Von den rezidierten/refraktären Patienten erreichten 19,8 % bzw. 28,9 % im Ibrutinib- bzw. Zanubrutinib-Arm ein VGPR oder CR. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war im Rezidierten/refraktären-Analyseset nicht signifikant (zweiseitig,  $p = 0,1160$ ). In Tabelle 4 ist das Ansprechen gemäß IRC für das Rezidierte/refraktäre- und das ITT-Analyse-Set zusammengefasst. In allen Subgruppen wurde mit Zanubrutinib ein Ansprechen beobachtet, einschließlich MYD88<sup>WT</sup>-Patienten (Kohorte 2), die eine VGPR- oder CR-Rate von 26,9 % und eine MRR von 50 % aufwiesen.

Siehe Tabelle 4

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. Sechszwanzig (38,2 %) Patienten hatten extranodales MZL, 26 (38,2 %) hatten nodales MZL, 12 (17,6 %) hatten splenisches Marginalzonenlymphom, und bei 4 (6 %)

**Tabelle 4: Primäranalyse des Krankheitsansprechens gemäß unabhängiger Prüfungskommission (ASPEN-Studie)**

Ansprechkategorie	Rezidiert/refraktär		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
<b>Mediane Nachbeobachtungsdauer, Monate (Bereich)</b>	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
<b>CR</b>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>VGPR</b>	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
<b>PR</b>	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
<b>VGPR- oder CR-Rate, n (%)</b>	<b>16 (19,8)</b>	<b>24 (28,9)</b>	19 (19,2)	29 (28,4)
95 %-KI <sup>a</sup>	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Risikodifferenz (%) <sup>b</sup>	10,7		10,2	
95 %-KI <sup>a</sup>	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-Wert <sup>c</sup>	<b>0,1160</b>			
<b>MRR (PR oder besser), n (%)</b>	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 %-KI <sup>a</sup>	69,9; 88,3	67,9; 86,6	68,3; 85,5	68,1; 85,1
Risikodifferenz (%) <sup>b</sup>	-3,5		-0,5	
95 %-KI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
<b>Dauer des guten Ansprechens</b>				
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).

<sup>a</sup> Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

<sup>b</sup> 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 ( $\leq 65$  und  $> 65$ ). Ibrutinib ist die Referenzgruppe.

<sup>c</sup> Basierend auf CMH-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT (Strata CXCR4-WT und -UNK kombiniert) und Altersgruppe ( $\leq 65$  und  $> 65$ ).

<sup>d</sup> Ereignisfreie Raten geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Greenwood-Formel.

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. Dreißig (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 eine unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee, IRC) beurteilt wurde.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

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.

**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**

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). BGB-3111-304 Arm C (Kohorte 2) ist eine multizentrische, einarmige Studie mit Zanubrutinib-Monotherapie bei 110 Pa-

tienten 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 Chemotherapie 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  $\geq 75$  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.  $\geq 65$  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/m<sup>2</sup>/Tag an den ersten beiden Tagen jedes Zyklus für 6 Zyklen und Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> für Zyklus 1 und in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> 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 Prüfkommision (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 6 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS beider Arme in Kohorte 1 sehen Sie in Abbildung 1.

Siehe Tabelle 6

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 Zanubru-

tinib-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 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).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 7

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit MZL gemäß IRC-Beurteilung**

	Studie BGB-3111-214 (N = 66) <sup>a</sup>
ORR (95 %-KI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Mediane DOR in Monaten (95 %-KI)	NE (25,0, NE)
ereignisfreie DOR <sup>b</sup> 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)

**Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in BGB-3111-304**

Endpunkt	Kohorte 1* Patienten ohne Del(17p)	
	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustin + Rituximab (N = 238)
Progressionsfreies Überleben <sup>†</sup>		
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 <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	0,42 (0,28; 0,63)	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001	
Gesamtansprechrate <sup>†</sup> % (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 Lymphozytose, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht schätzbar, die mediane Nachbeobachtungszeit für PFS war 25,0 Monate (95 %-KI: 24,6; 25,2).

\* ITT-Analyseset

<sup>†</sup> Bewertet von einer unabhängigen zentralen Prüfkommision.

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.



**BGB-3111-305: Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer (R/R) CLL**

BGB-3111-305 ist eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. An der Studie nahmen 652 Patienten mit rezidivierender 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 BGB-3111-305 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 in eine Zanubrutinib- und 208 in eine Ibrutinib-Monotherapie-Gruppe randomisiert. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 7 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  $p = 0,0264$ ).

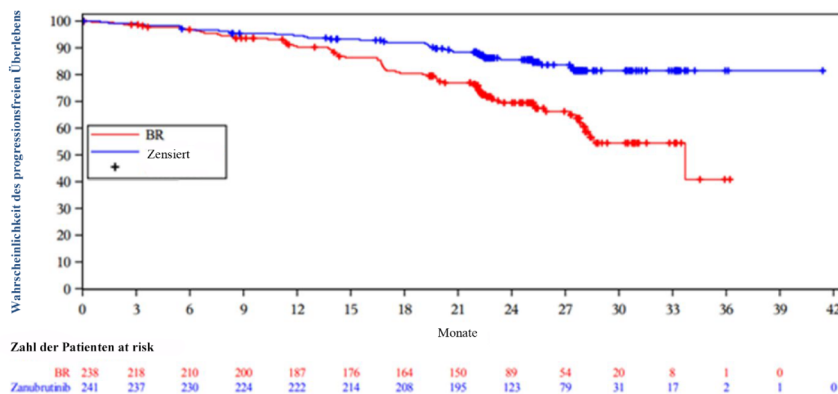
Siehe Tabelle 7

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)

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des IRC-bewerteten PFS in BGB-3111-304 Kohorte 1 (ITT-Population)**



**Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse in BGB-3111-305 (vorab festgelegte Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten) durch den Prüfarzt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt) und IRC-Beurteilung**

Endpunkt	Vom Prüfarzt beurteilt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt)		Von der IRC beurteilt	
	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Gesamtansprechrate <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> (95 %-KI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Nichtunterlegenheit <sup>b</sup>	einseitiger p-Wert < 0,0001		einseitiger p-Wert < 0,0001	
Überlegenheit <sup>c</sup>	zweiseitiger p-Wert 0,0006		zweiseitiger p-Wert 0,0121	
Dauer des Ansprechens <sup>d</sup> : 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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>a</sup> Ansprechrate: geschätztes Verhältnis der Gesamtansprechrate im Zanubrutinib-Arm dividiert durch jene im Ibrutinib-Arm.

<sup>b</sup> Stratifizierter Test gegen eine Null-Response-Rate von 0,8558.

<sup>c</sup> Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

<sup>d</sup> Kaplan-Meier-Schätzung.

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.

Für das PFS der insgesamt 652 aufgenommenen Patienten lagen zum Zeitpunkt der ORR-Interimsanalyse die vom Prüfarzt bewerteten ereignisfreien Raten nach 12 Monaten bei 93,3 % (95 %-KI, 89,3; 95,9) für den Zanubrutinib-Arm und 83,1 % (95 %-KI, 77,3; 87,6) für den Ibrutinib-Arm; Die von der IRC bewerteten ereignisfreien Raten nach 12 Monaten betragen 90,4 % (95 %-KI, 85,7; 93,6) für den Zanubrutinib-Arm und 81,7 % (95 %-KI, 75,8; 86,4) für den Ibrutinib-Arm. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten (Bereich: 0,1; 34,1) im Zanubrutinib-Arm und 23,8 Monaten (Bereich: 0,1; 37,0) im Ibrutinib-Arm betragen in der abschließenden ORR-Auswertung die vom Prüfarzt bewerteten ereignisfreien Raten nach 24 Monaten 78,4 % (95 %-KI, 72,3; 83,4) für den Zanubrutinib-Arm und 63,6 % (95 %-KI, 56,5; 69,8) für den Ibrutinib-Arm, und die von der IRC bewerteten ereignisfreien Raten nach 24 Monaten lagen bei 77,4 % (95 %-KI, 71,2; 82,4) für den Zanubrutinib-Arm und 65,8 % (95 %-KI, 58,9; 71,9) für den Ibrutinib-Arm.

#### 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 lymphoplasmazytischen 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 ( $V_z/F$ ) 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 ( $t_{1/2}$ ) 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  $65 \pm 12,5$ ) 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  $76,5 \pm 16,9$  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]

$\geq 30$  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 Thrombozytenaktivierung, 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 Testpro-



dukt-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  $\geq 30$  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*-Mikrokernstest 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 embryofetalen 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 Postimplantations-

verlusten. 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 zum Abstillen in Dosen von 30, 75 und 150 mg/kg/Tag oral verabreicht. Die Nachkommen der mittleren und hohen Dosisgruppen hatten vor dem Abstillen 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 (E 487)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171)

#### Druckfarbe

Verestertes Schellack (E 904)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
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

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

November 2022

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

BeiGene Germany GmbH  
Maximilianstrasse 54  
80538 München

Hotline Deutschland: +49 800 2008144  
e-Mail: [www.beigene.de](http://www.beigene.de)

Medizinische Information  
[medicalinformationEU@beigene.com](mailto:medicalinformationEU@beigene.com)