

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

BRUKINSA 80 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg zanubrutiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Bijela do gotovo bijela neprozirna tvrda kapsula duljine 22 mm, s oznakom „ZANU 80” ispisanom crnom tintom.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek BRUKINSA u monoterapiji indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju ili u prvoj liniji liječenja bolesnika koji nisu podobni za kemoimunoterapiju.

Lijek BRUKINSA u monoterapiji indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s limfomom marginalne zone (engl. *marginal zone lymphoma*, MZL) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju temeljenu na anti-CD20.

BRUKINSA kao monoterapija indicirana je za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom treba pokrenuti i nadgledati liječnik koji je iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

#### Doziranje

Preporučena ukupna dnevna doza zanubrutiniba je 320 mg. Dnevna doza može se uzimati ili jednom dnevno (četiri kapsule od 80 mg) ili se podijeliti u dvije doze, po 160 mg dvaput dnevno (dvije kapsule od 80 mg). Liječenje lijekom BRUKINSA treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

#### Prilagodba doze zbog nuspojava

Preporučene prilagodbe doze zanubrutiniba za nuspojave 3. ili višeg stupnja navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava**

<b>Nuspojava</b>	<b>Pojava nuspojave</b>	<b>Prilagodba doze (Početna doza: 320 mg jedanput na dan ili 160 mg dvaput na dan)</b>
Nehematološke toksičnosti $\geq$ 3. stupnja  Febrilna neutropenija 3. stupnja  Trombocitopenija 3. stupnja sa značajnim krvarenjem  Neutropenija 4. stupnja (u trajanju od > 10 uzastopnih dana)  Trombocitopenija 4. stupnja (u trajanju od > 10 uzastopnih dana)	Prva	Privremeno prekinuti primjenu lijeka BRUKINSA Nakon što se toksičnost smanji do $\leq$ 1. stupnja ili početne vrijednosti: Nastaviti primjenu s 320 mg jedanput na dan ili 160 mg dvaput na dan
	Druga	Privremeno prekinuti primjenu lijeka BRUKINSA Nakon što se toksičnost smanji do $\leq$ 1. stupnja ili početne vrijednosti: Nastaviti primjenu sa 160 mg jedanput na dan ili 80 mg dvaput na dan
	Treća	Privremeno prekinuti primjenu lijeka BRUKINSA Nakon što se toksičnost smanji do $\leq$ 1. stupnja ili početne vrijednosti: Nastaviti primjenu s 80 mg jedanput na dan
	Četvrta	Trajno prekinuti primjenu lijeka BRUKINSA

Asimptomatska limfocitoza ne treba se smatrati nuspojavom, a bolesnici kod kojih se javi trebaju nastaviti uzimati lijek BRUKINSA.

#### Prilagodba doze za istodobnu terapiju

Prilagodba doze za primjenu s inhibitorima ili induktorima CYP3A (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2):

**Tablica 2: Preporučena prilagodba doze kod istodobne primjene s drugim lijekovima**

<b>CYP3A</b>	<b>Lijek koji se istodobno primjenjuje</b>	<b>Preporučena doza</b>
Inhibicija	Snažan inhibitor CYP3A (npr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itraconazol, klaritromicin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg jedanput na dan
	Umjereni inhibitor CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, sok od grejpa, gorke naranče)	80 mg dvaput na dan
Indukcija	Snažan induktor CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampin, gospina trava)	Izbjegavati istodobnu primjenu; razmotrite druge lijekove s manjim indukcijskim djelovanjem na CYP3A
	Umjereni induktor CYP3A (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin)	

#### Propuštena doza

Ne smije se uzeti dvostruka doza da bi se nadoknadila zaboravljena doza. Ako se doza ne uzme prema rasporedu, sljedeću dozu treba uzeti prema normalnom rasporedu.

## Posebne populacije

### Starije osobe

Nije potrebna specifična prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi od  $\geq 65$  godina).

### Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl  $\geq 30$  ml/min, procijenjeno Cockcroft-Gaultom). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bubrežne bolesti ograničeni su (n=12). Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl  $< 30$  ml/min) ili na dijalizi potrebno je pratiti za nuspojave (vidjeti dio 5.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Prilagodbe doze nisu potrebne u bolesnika s blagim (Child Pugh razred A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh razred B). Bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre liječeni su u kliničkim ispitivanjima lijeka BRUKINSA. Preporučena doza lijeka BRUKINSA za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh razred C) je 80 mg peroralno dvaput na dan. Sigurnost lijeka BRUKINSA nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Navedene bolesnike treba pažljivo pratiti u pogledu pojave štetnih događaja povezanih s lijekom BRUKINSA (vidjeti dio 5.2).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BRUKINSA u djece i adolescenata do navršene 18. godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Lijek BRUKINSA uzima se peroralno. Tvrdе kapsule mogu se uzimati sa ili bez hrane. Bolesnike treba savjetovati da progutaju cijele kapsule s vodom i da ih ne otvaraju, lome ili žvaću.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Krvarenje

U bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA u monoterapiji zabilježeni su ozbiljni i smrtonosni događaji krvarenja. U bolesnika su prijavljeni događaji krvarenja 3. ili višeg stupnja, uključujući intrakranijalno i gastrointestinalno krvarenje, hematuriju i hemotoraks (vidjeti dio 4.8). U bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima javili su se događaji krvarenja bilo kojeg stupnja, uključujući purpuru i petehije. Mehanizam za događaje krvarenja nije sasvim poznat.

BRUKINSA može povećati rizik od krvarenja u bolesnika koji primaju terapije antitrombocitnim ili antikoagulantnim lijekovima, a bolesnike treba nadzirati u pogledu pojave znakova krvarenja. Prilagodba doze možda će biti potrebna za nuspojave 3. stupnja ili većeg, prema preporuci (vidjeti dio 4.2). Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smiju se davati istodobno s lijekom BRUKINSA. Bolesnike treba pratiti za znakove i simptome krvarenja i kompletnu krvnu sliku. Potrebno je razmotriti rizike i koristi od terapije antitrombocitnim ili antikoagulantnim lijekovima kada se daju istodobno s lijekom BRUKINSA.

## Infekcije

Infekcije sa smrtnim ishodom i nesmrtonosne infekcije (uključujući bakterijske, virusne, gljivične infekcije, ili sepsu) i oportunističke infekcije (npr. herpes virusne, kriptokokne, Aspergillus i Pneumocystis jirovecii infekcije) javile su se u bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA u monoterapiji. U tih bolesnika javile su se infekcije 3. ili višeg stupnja (vidjeti dio 4.8). Najčešća infekcija 3. ili višeg stupnja bila je upala pluća. Javile su se također infekcije uzrokovane reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV). Prije početka terapije lijekom BRUKINSA potrebno je utvrditi HBV status bolesnika. Preporuča se savjetovanje sa specijalistom za bolesti jetre za bolesnike koji imaju pozitivan test HBV-a ili pozitivan serološki test na hepatitis B prije početka terapije. Bolesnike treba pratiti i voditi u skladu s medicinskim standardima za sprječavanje reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika s povećanim rizikom od infekcija treba razmotriti profilaksu prema standardnoj skrbi. Bolesnike treba nadzirati u pogledu pojave znakova i simptoma infekcije te ih liječiti na odgovarajući način.

## Citopenije

Citopenije 3. ili 4. stupnja, uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju na temelju laboratorijskih mjerenja, prijavljene su u bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA u monoterapiji (vidjeti dio 4.8). Mjesečno treba nadzirati kompletnu krvnu sliku tijekom terapije (vidjeti dio 4.2).

## Druge primarne zloćudne bolesti

Druge primarne zloćudne bolesti, uključujući karcinome koji nisu karcinomi kože, javile su se u bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA u monoterapiji. Najčešća druga primarna zloćudna bolest bila je rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom pločastih stanica kože). Bolesnicima treba savjetovati da koriste zaštitu od sunca.

## Fibrilacija i treperenje atrijske

Fibrilacija i treperenje atrijske javili su se u bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA u monoterapiji, osobito u bolesnika s čimbenicima rizika od srčanih bolesti, hipertenzijom i akutnim infekcijama. Pratite znakove i simptome fibrilacije i treperenja atrijske te prema potrebi zbrinjavajte.

## Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora rijetko je prijavljen uz terapiju zanubrutinibom, osobito u bolesnika koji su bili liječeni od kronične limfocitne leukemije (KLL). Potrebno je procijeniti relevantne rizike (npr. veliko opterećenje tumorom ili razinu mokraćne kiseline u krvi) i poduzeti odgovarajuće mjere opreza. Potrebno je pomno pratiti bolesnike i liječiti ih prema potrebi.

## Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije tijekom uzimanja lijeka Brukina (vidjeti dio 4.6).

## Lijek BRUKINSA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zanubrutinib se prvenstveno metabolizira putem enzima 3A citokroma P450 (CYP3A).

### Lijekovi koji mogu povisiti koncentracije zanubrutiniba u plazmi

Istodobna primjena lijeka BRUKINSA i lijekova koji snažno ili umjereno inhibiraju CYP3A može povećati izloženost zanubrutinibu.

#### Snažni inhibitori CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza itrakonazola (jakog inhibitora CYP3A) povećala je vrijednost  $C_{max}$  zanubrutiniba za 2,6 puta i AUC za 3,8 puta u zdravih ispitanika.

Ako se mora koristiti snažni inhibitor CYP3A (npr. posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), smanjite dozu lijeka BRUKINSA na 80 mg (jedna kapsula) sve dok traje primjena inhibitora. Pomno nadzirite bolesnika za toksičnost i po potrebi pratite smjernice za izmjenu doze (vidjeti dio 4.2).

#### Umjereni inhibitori CYP3A

Fiziološki utemeljene farmakokinetičke simulacije pokazuju da istodobna primjena višekratnih doza umjerenog inhibitora CYP3A može povećati vrijednosti  $C_{max}$  i AUC zanubrutiniba za približno 2 puta. Ako se mora koristiti umjereni inhibitor CYP3A (npr. eritromicin, ciprofloksacin, diltiazem, dronedaron, flukonazol, verapamil, aprepitant, imatinib, sok od grejpa, gorke naranče), smanjite dozu lijeka BRUKINSA na 160 mg (dvije kapsule) sve dok traje primjena inhibitora. Pomno nadzirite bolesnika za toksičnost i po potrebi pratite smjernice za izmjenu doze (vidjeti dio 4.2).

#### Blagi inhibitori CYP3A

Simulacije korištenja uvjeta posta upućivale su na to da blagi inhibitori CYP3A (npr. ciklosporin i fluvoksamin) mogu povećati AUC zanubrutiniba za < 1,5 puta. Nije potrebna prilagodba doze u kombinaciji s blagim inhibitorima. Pomno nadzirite bolesnike za toksičnost i po potrebi pratite smjernice za izmjenu doze.

Grejp i gorke naranče trebaju se uzimati s oprezom tijekom liječenja lijekom BRUKINSA jer sadrže umjerene inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.2).

### Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije zanubrutiniba u plazmi

Istodobna primjena zanubrutiniba i snažnih ili umjerenih induktora CYP3A može smanjiti koncentracije zanubrutiniba u plazmi.

#### Induktori CYP3A

Istodobna primjena više doza rifampicina (snažnog induktora CYP3A) smanjila je  $C_{max}$  zanubrutiniba za 92 % i AUC za 93 % u zdravih ispitanika. Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, gospina trava) i umjerenim induktorima CYP3A (npr. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) (vidjeti dio 4.2). Istodobna primjena višestrukih doza rifabutina (umjerenog induktora CYP3A) smanjila je  $C_{max}$  zanubrutiniba za 48 % i AUC za 44 % u zdravih ispitanika. Blagi induktori CYP3A mogu se koristiti s oprezom tijekom liječenja lijekom BRUKINSA.

#### Lijekovi koji smanjuju želučanu kiselinu

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici zanubrutiniba kada se primjenjuje istodobno s lijekovima za smanjenje želučane kiseline (inhibitori protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub> receptora).

Lijekovi čija se koncentracija u plazmi može promijeniti uslijed djelovanja zanubrutiniba.

Zanubrutinib je blagi induktor CYP3A i CYP2C19. Istodobna primjena zanubrutiniba može sniziti koncentraciju njihovih supstrata u plazmi.

#### Supstrati CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza zanubrutiniba smanjila je vrijednost  $C_{max}$  midazolama (supstrata CYP3A) za 30 %, a AUC za 47 %. Lijekovi uskog terapijskog indeksa koje metabolizira CYP3A (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus i takrolimus) moraju se oprezno koristiti, jer zanubrutinib može smanjiti izloženost tim lijekovima u plazmi.

#### Supstrati CYP2C19

Istodobna primjena višekratnih doza zanubrutiniba smanjila je vrijednost  $C_{max}$  omeprazola (supstrata CYP2C19) za 20 %, a AUC za 36 %. Lijekovi uskog terapijskog indeksa koje metabolizira CYP2C19 (npr. S-mefenitoin) moraju se oprezno koristiti, jer zanubrutinib može smanjiti izloženost tim lijekovima u plazmi.

#### Ostali supstrati CYP-a

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici S-varfarina (supstrata CYP2C9) kada se primjenjivao istodobno sa zanubrutinibom.

#### Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima transportera

Istodobna primjena višekratnih doza zanubrutiniba povećala je vrijednost  $C_{max}$  digoksina (supstrata P-gp-a) za 34 %, a AUC za 11 %. Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici rosuvastatina (supstrata BCRP-a) kada se primjenjivao istodobno sa zanubrutinibom.

Istodobna primjena oralnih supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksin) mora se oprezno provoditi jer zanubrutinib može povećati njihove koncentracije.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u žena

Na temelju nalaza na životinjama, BRUKINSA može nanijeti štetu fetusu kada se primjenjuje u trudnoća (vidjeti dio 5.3). Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok uzimaju lijek BRUKINSA i do 1 mjesec nakon završetka liječenja. Stoga, žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visokoučinkovite mjere kontracepcije tijekom uzimanja lijeka BRUKINSA i još do 1 mjesec nakon završetka liječenja. Trenutno nije poznato može li zanubrutinib smanjiti učinkovitost hormonske kontracepcije, pa žene koje koriste hormonsku kontracepciju trebaju dodatno koristiti i mehaničku metodu kontracepcije. Prije početka terapije preporučuje se testiranje na trudnoću za žene u reproduktivnoj dobi.

### Trudnoća

BRUKINSA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nema podataka o primjeni lijeka BRUKINSA u trudnoća. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zanubrutinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko i nisu provedena neklinička ispitivanja. Ne može se isključiti rizik po dojenčad. Tijekom liječenja lijekom Brukinsa treba prekinuti dojenje.

## Plodnost

Nisu zabilježeni učinci na plodnost mužjaka ili ženki štakora, ali uočene su morfološke abnormalnosti sperme i povećan gubitak ploda nakon implantacije pri 300 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Lijek Brukinsa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali lijek BRUKINSA prijavljeni su umor, omaglica i astenija što treba uzeti u obzir pri procjeni bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ( $\geq 20\%$ ) bile su infekcija gornjih dišnih putova<sup>§</sup> (33%), modrice<sup>§</sup> (30%), neutropenija<sup>§</sup> (28%), krvarenje/hematom<sup>§</sup> (27%), osip<sup>§</sup> (23%) i bol u mišićima i kostima<sup>§</sup> (23%) (Tablica 3).

Najčešće nuspojave 3. ili višeg stupnja ( $>5\%$ ) bile su neutropenija<sup>§</sup> (19%), upala pluća<sup>§</sup> (9%), hipertenzija (7%) i trombocitopenija<sup>§</sup> (6%).

Od 1550 bolesnika liječenih zanubrutinibom, 2,9% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Najčešća nuspojava koja je uzrokovala prekid liječenja bila je upala pluća<sup>§</sup> (1,4%). Nuspojave koje su uzrokovale smanjenje doze javile su se kod 5,7% bolesnika.

#### Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima od 1550 bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica, uključujući bolesnike s kroničnom limfocitnom leukemijom (N = 938), Waldenströmovom makroglobulinemijom (N = 249), limfomom plaštene zone (N = 140), limfomom marginalne zone (N = 93), folikularnim limfomom (N = 59) i drugim vrstama zloćudne bolesti B-stanica (N = 71), koji su liječeni lijekom BRUKINSA u kliničkim ispitivanjima sa medijanom vremena izlaganja od 22,95 mjeseca.

Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom BRUKINSA zbog zloćudnih bolesti B-stanica navedene su u nastavku u skupinama prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane obrnutim redoslijedom učestalosti.



**Tablica 3: Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojmovi	Svi stupnjevi* (%)	3. stupanj ili viši (%)
<b>Infekcije i infestacije</b>	infekcija gornjih dišnih puteva <sup>§</sup>	vrlo često (33)	2
	upala pluća <sup>§#</sup>	vrlo često (18)	9
	upala pluća	vrlo često (12)	7
	infekcija donjih dišnih puteva	često (5)	<1
	infekcija mokraćnih puteva	vrlo često (12)	2
	bronhitis	često (4)	<1
	ponovna aktivacija hepatitisa B	manje često (<1)	<1
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	neutropenija <sup>§</sup>	vrlo često (28)	19
	trombocitopenija <sup>§</sup>	vrlo često (16)	6
	anemija <sup>§</sup>	vrlo često (14)	5
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica <sup>§</sup>	vrlo često (11)	<1
<b>Srčani poremećaji</b>	Fibrilacija i treperenje atriya	često (3)	1
<b>Krvožilni poremećaji</b>	modrice <sup>§</sup>	vrlo često (30)	<1
	kontuzija	vrlo često (18)	0
	petehija	često (7)	<1
	purpura	često (5)	<1
	ekhimoza	često (2)	<1
	krvarenje/hematom <sup>§ #</sup>	vrlo često (27)	3
	hematurija	vrlo često (10)	<1
	epistaksa	često (7)	<1
	krvarenje probavnog sustava	manje često (<1)	<1
	hipertenzija <sup>§</sup>	vrlo često (13)	7
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	kašalj	vrlo često (19)	<1
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljev	vrlo često (19)	2
	zatvor	vrlo često (12)	<1
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	osip <sup>§</sup>	vrlo često (23)	<1
	pruritus	često (7)	<1
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	mišićno-koštana bol <sup>§</sup>	vrlo često (23)	2
	artralgija	vrlo često (13)	<1
	bol u leđima	vrlo često (10)	<1
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	umor <sup>§</sup>	vrlo često (16)	1
	umor	vrlo često (12)	1
	astenija	često (4)	<1
	periferni edem	često (7)	<1
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	sindrom lize tumora <sup>§#</sup>	manje često (<1)	<1

<b>Pretrage<sup>†</sup></b>	smanjeni apsolutni broj neutrofila <sup>†±</sup>	vrlo često (49)	21
	smanjeni broj trombocita <sup>†±</sup>	vrlo često (36)	7
	smanjeni hemoglobin <sup>†±</sup>	vrlo često (23)	4

\* Stupnjevi su ocijenjeni na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTCAE).

<sup>†</sup> Na temelju laboratorijskih mjerenja.

± Postoci se temelje na broju bolesnika s dostupnom procjenom s početka ispitivanja i barem jednom procjenom nakon početka ispitivanja.

§ Uključuje više pojmova nuspojava

# Uključuje događaje sa smrtnim ishodom

## Ostale posebne populacije

### Starije osobe

Od 1550 bolesnika koji su liječeni lijekom BRUKINSA, 61,3 % bilo je u dobi od 65 ili više godina. Incidencija štetnih događaja 3. ili višeg stupnja bila je nešto viša u starijih bolesnika koji su liječeni zanubrutinibom (60,3 % bolesnika u dobi ≥ 65 naspram 54,0 % bolesnika u dobi < 65 godina). Nisu zabilježene klinički relevantne razlike u sigurnosti između bolesnika u dobi ≥ 65 godina i mlađih.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka BRUKINSA u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema specifičnog antidota za lijek BRUKINSA. Bolesnike u kojih dođe do predoziranja treba pažljivo nadzirati i pružiti odgovarajuće potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori Brutonove tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EL03.

#### Mehanizam djelovanja

Zanubrutinib je inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK). Zanubrutinib tvori kovalentnu vezu s cisteinskim ostatkom na aktivnom mjestu BTK-a, što dovodi do inhibicije djelovanja BTK-a. BTK je signalna molekula receptora B-staničnog antigena (engl. *B-cell antigen receptor*, BCR) i puteva receptora za citokine. U B-stanicama, BTK signalizacija rezultira aktivacijom puteva potrebnih za proliferaciju, premeštanje, kemotaksu i prijanjanje B-stanica.

## Farmakodinamički učinci

### BTK popunjenost u PBMC-ima i biopsijama limfnih čvorova

Medijan popunjenosti BTK-a u stanju dinamičke ravnoteže u mononuklearnim stanicama periferne krvi održao se na 100 % tijekom 24 sata pri ukupnoj dnevnoj dozi od 320 mg u bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica. Medijan popunjenosti BTK-a u stanju dinamičke ravnoteže u limfnim čvorovima iznosio je 94 % do 100 % nakon preporučene doze.

### Učinak na QT/QTc interval i srčanu elektrofiziologiju

Pri preporučenim dozama (320 mg jedanput na dan ili 160 mg dvaput na dan) nije bilo klinički značajnih učinaka na QTc interval. Pri jednokratnoj dozi 1,5 puta većoj od maksimalne preporučene doze (480 mg), zanubrutinib nije produljio QT interval u klinički značajnoj mjeri (tj.  $\geq 10$  ms).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### *Bolesnici s Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM)*

Sigurnost i djelotvornost lijeka BRUKINSA u WM-u procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju u kojem su se uspoređivali zanubrutinib i ibrutinib (u ispitivanju ASPEN) u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor BTK-a. Bolesnici koji su ispunjavali uvjete imali su najmanje 18 godina s kliničkom i konačnom histološkom dijagnozom relapsnog/refraktornog WM-a ili su bili prethodno neliječeni, a njihov liječnik je smatrao da nisu podobni za standardne kemoimunoterapijske režime. Bolesnici su morali ispuniti barem jedan kriterij za liječenje prema kriterijima konsenzusa iz sedme Međunarodne radionice o Waldenströmovoj makroglobulinemiji (engl. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM*) i imati mjerljivu bolest, što se definira razinom IgM-a u serumu  $> 0,5$  g/dl. Bolesnici s mutacijom MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>) raspoređeni su u kohortu 1 (N = 201) i randomizirani su u omjeru 1:1 kako bi primali ili zanubrutinib 160 mg dvaput na dan (skupina A) ili ibrutinib 420 mg jedanput na dan (skupina B) do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Ispitanici kod kojih je sekvenciranjem gena utvrđeno da imaju divlji tip MYD88 (MYD88<sup>WT</sup>) (za koji se procjenjuje da je prisutan u približno 10 % uključenih ispitanika), bili su uključeni u kohortu 2 (N = 28) i primali su zanubrutinib 160 mg dvaput na dan u trećoj, nerandomiziranoj ispitivanoj skupini (skupina C).

U kohorti 1, (MYD88<sup>MUT</sup>), medijan dobi bio je 70 godina (raspon, 38 do 90 godina), a 71 % i 60 % bolesnika liječenih ibrutinibom odnosno zanubrutinibom imalo je  $> 65$  godina. 33 % bolesnika u skupini liječenoj zanubrutinibom i 22 % u skupini koja je primala ibrutinib imalo je  $> 75$  godina. 67 % su bili muškarci, a 91 % bijelci. Pri uključivanju u ispitivanje 44 % bolesnika u skupini koja je primala ibrutinib i 46 % bolesnika u skupini koja je primala zanubrutinib imalo je visoku ocjenu prema Međunarodnom prognostičkom sustavu bodovanja (engl. *International Prognostic Scoring System, IPSS*). Sto šezdeset i četiri bolesnika imala su relapsnu ili refraktornu bolest; medijan broja prethodnih terapija bio je 1 (raspon od 1 do 8).

Primarna mjera ishoda bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response, CR*) ili vrlo dobar djelomični odgovor (engl. *very good partial response, VGPR*), prema procjeni neovisnog odbora za reviziju (engl. *independent review committee, IRC*) s prilagodbom kriterija odgovora ažuriranih na šestom IWWM-u. Sekundarne mjere ishoda za kohortu 1 uključuju stopu najvećeg odgovora (engl. *major response rate, MRR*), trajanje odgovora, stopu CR-a ili VGPR-a koju određuje ispitivač i preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival, PFS*).

Ispitivanje superiornosti primarne mjere ishoda, stope VGPR-a ili CR-a, zahtijevalo je testiranje u sklopu analize relapsa/refraktorne bolesti u ITT analitičkom sklopu. Medijan praćenja bio je 19,4 mjeseca. U relapsirajućih/refraktornih bolesnika, 19,8 % i 28,9 % postiglo je VGPR ili CR u skupinama liječenim ibrutinibom odnosno zanubrutinibom. Primarna mjera ishoda djelotvornosti nije bila značajna u sklopu analize relapsa/refraktorne bolesti (dvostrani  $p = 0,1160$ ). Tablica 4 sažima odgovore kako ih je IRC procijenio za sklop analize relapsirajućih/refraktornih bolesnika i ITT

analizu. Praćeni su odgovori na zanubrutinib u podskupinama, uključujući bolesnike s mutacijom MYD88<sup>WT</sup> (Kohorta 2) koji su imali stopu VGPR ili CR od 26,9 % i MRR od 50 %.

**Tablica 4: Primarna analiza odgovora bolesti od strane neovisnog odbora za reviziju (ispitivanje ASPEN)**

Kategorija odgovora	Relapsirajuća/Refraktorna		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Medijan vremena praćenja u mjesecima (raspon)	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)
Stopa VGPR-a ili CR-a, n (%)	<b>16 (19,8)</b>	<b>24 (28,9)</b>	19 (19,2)	29 (28,4)
95 % CI <sup>a</sup>	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Razlika rizika (%) <sup>b</sup>	10,7		10,2	
95 % CI <sup>a</sup>	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-vrijednost <sup>c</sup>	<b>0,1160</b>			
MRR (PR ili bolje), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % CI <sup>a</sup>	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Razlika rizika (%) <sup>b</sup>	-3,5		-0,5	
95 % CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Trajanje glavnog odgovora				
Stopa bez događaja % (95 % CI) <sup>d</sup> 18 mjeseci	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Postoci se temelje na N.

<sup>a</sup> Dvostrani Clopper-Pearsonov 95 %-tni interval pouzdanosti.

<sup>b</sup> Uobičajena razlika u riziku za Mantel-Haenszel s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti izračunata normalnom aproksimacijom i Satoovom standardnom pogreškom stratificiranom prema faktorima stratifikacije po IRT-u (strata CXCR4 WT i UNK su kombinirani) i dobnoj skupini ( $\leq 65$  i  $> 65$ ). Ibrutinib je referentna skupina.

<sup>c</sup> Na temelju CMH testa stratificiranog prema faktorima stratifikacije po IRT-u (strata CXCR4 WT i UNK su kombinirani) i dobnoj skupini ( $\leq 65$  i  $> 65$ ).

<sup>d</sup> Stope bez događaja procijenjene su Kaplan-Meier metodom s 95 %-tnom procjenom CI uporabom Greenwoodove formule.

Na temelju ažuriranih podataka, stopa preživljenja bez progresije i bez događaja prema procjeni ispitivača bila je 77,6 % naspram 84,9 % nakon 30 mjeseci (ibrutinib naspram zanubrutiniba), s procijenjenim ukupnim omjerom hazarda od 0,734 (95 % CI: 0,380; 1,415).

#### *Bolesnici s limfomom marginalne zone (MZL)*

Djelotvornost zanubrutiniba procijenjena je u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom na 68 bolesnika s MZL-om koji su prethodno primili barem jednu terapiju temeljenu na anti-CD20. Dvadeset i šest (38,2 %) bolesnika imalo je ekstranodalni MZL, 26 (38,2 %) imalo je nodalni MZL, 12 (17,6 %) imalo je MZL slezene, a u 4 (6 %) bolesnika podtip je bio nepoznat. Zanubrutinib se davao oralno u dozi od 160 mg dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijan dobi bolesnika bio je 70 godina (raspon: 37 do 95), a 53 % bili su muškarci. Medijan vremena od početne dijagnoze bio je 61,5 mjeseci (raspon: 2,0 do 353,6). Medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: 1 do 6), s 27,9 % bolesnika koji su imali 3 ili više linija sistemske terapije; 98,5 % (n=67) bolesnika primilo je prethodnu kemoterapiju na bazi rituksimaba, a 85,3 % (n=58) bolesnika primilo je prethodnu terapiju s alkilirajućim sredstvima; 5,9 % bolesnika (n=4) prethodno je imalo transplantaciju matičnih stanica. Šezdeset tri (92,6 %) bolesnika imalo je ECOG

funkcionalni status od 0 ili 1. Dvadeset dva (32,4 %) bolesnika imala su refraktornu bolest pri ulasku u ispitivanje.

Odgovor tumora bio je prema Lugano klasifikaciji iz 2014. godine, a primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ukupna stopa odgovora prema procjeni Neovisnog odbora za reviziju (engl. *Independent Review Committee, IRC*).

**Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s MZL prema podacima Neovisnog odbora za reviziju**

	<b>Ispitivanje BGB-3111-214 (N = 66)*</b>
ORR (95 % CI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Medijan trajanja odgovora u mjesecima (95 % CI)	NE (25,0; NE)
Stopa trajanja odgovora bez događaja <sup>b</sup> nakon 24 mjeseca, % (95 % CI)	72,9 (54,4; 84,9)
Medijan praćenja u ispitivanju u mjesecima (min., maks.)	28,04 (1,64; 32,89)

a Djelotvornost u dva bolesnika u BGB-3111-214 nije se mogla procijeniti zbog središnje potvrde transformacije MZL-a u difuzni B-velikostanični limfom.

b Stope bez događaja procijenjene su Kaplan-Meierovom metodom s 95 % CI-a procijenjeno primjenom Greenwoodove formule.

ORR: ukupna stopa odgovora, CR: potpuni odgovor, PR: djelomični odgovor, CI: interval pouzdanosti, NE: nije moguće procijeniti

U BGB-3111-214, medijan vremena do odgovora bio je 2,79 mjeseci (raspon: 1,7 do 11,1 mjeseci). Nakon medijana praćenja u ispitivanju od 28,04 mjeseca (raspon: 1,64 do 32,89 mjeseca), medijan trajanja odgovora (engl. *duration of response*, DOR) kako je procijenio IRC nije postignut (95 % CI 25,0 mjeseci do NE), a za ukupno 72,9 % (95 % CI 54,4 do 84,9) ispitanika procijenjeno je da su bez događaja 24 mjeseca nakon početnog odgovora.

Ukupne opažene stope odgovora bile su slične u tri različita podtipa MZL-a (ekstranodalno, nodalno i slezena).

#### *Bolesnici s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL)*

Djelotvornost lijeka BRUKINSA u bolesnika s KLL-om procijenjena je u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja.

*BGB-3111-304: Međunarodno, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 za procjenu zanubrutiniba u usporedbi s bendamustinom i rituksimabom (BR) u bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om.*

BGB-3111-304 je randomizirano multicentrično, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje faze 3 za procjenu monoterapije zanubrutinibom i bendamustinom u kombinaciji s rituksimabom u 479 bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om bez 17p delecije (del(17p)) (skupine A i B; kohorta 1). BGB-3111-304 skupina C (kohorta 2) multicentrično je ispitivanje za procjenu monoterapije zanubrutinibom s jednom skupinom u 110 bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om s centralno potvrđenom del(17p).

Obje su kohorte uključivale bolesnike u dobi od 65 godina ili starije, kao i bolesnike u dobi između 18 i 65 godina koji nisu bili prikladni za kemoimunoterapiju fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom (FCR).

Demografske značajke na početku ispitivanja bile su uglavnom uravnotežene između skupine A (zanubrutinib) i skupine B (BR) kohorte 1. U obje skupine, medijan dobi bio je 70,0 godina, s nešto većim udjelom bolesnika od  $\geq 75$  godina (26,1 %) u skupini A u usporedbi sa skupinom B (22,3 %) i nešto nižim udjelom bolesnika u dobi od 65 do 75 godina (55,2 %) u skupini A u usporedbi sa skupinom B (58,4 %). U kohorti 1, 92,7 % bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status na početku ispitivanja 0 ili 1 (93,7 % u skupini A i 91,6 % u skupini B). U kohorti 2 (skupina C zanubrutinib), 87,3 % bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status na početku ispitivanja 0 ili 1.

Demografske značajke na početku ispitivanja također su bile uglavnom slične između skupine A (zanubrutinib) u kohorti 1 i skupine C (zanubrutinib) u kohorti 2.

U kohorti 1, randomizacija je stratificirana prema dobi ( $< 65$  godina naspram  $\geq 65$  godina), Binet stadiju (C naspram A ili B), mutacijskom statusu teškog lanca varijabilne regije imunoglobulina (IGHV) (mutirano naspram nemutirano) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika naspram Europe naspram Azije i Pacifika). Ukupno je nasumično raspoređeno 479 bolesnika (skup za analizu s namjerom liječenja [engl. *intent-to-treat*, ITT]), 241 na kontinuiranu monoterapiju zanubrutinibom i 238 na 6 ciklusa terapije bendamustinom i rituksimabom (BR).

U kohorti 1, bolesnici u skupini A za primjenu zanubrutiniba primali su 160 mg dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. U skupini B bolesnici su primali bendamustin u dozi od 90 mg/m<sup>2</sup> na dan prva 2 dana svakog ciklusa tijekom 6 ciklusa i rituksimab u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> za 1. ciklus i u dozi od 500 mg/m<sup>2</sup> za cikluse 2 do 6. Svaki ciklus liječenja sastojao se od približno 28 dana. U kohorti 2 (skupina C), bolesnici su primali zanubrutinib 160 mg dva puta dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Za Kohortu 1 primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS), koje je procjenjivao neovisni odbor za reviziju (engl. *independent central review committee*, IRC). Sekundarne mjere ishoda uključivale su ukupnu stopu odgovora na temelju procjene IRC-a.

U kohorti 1, medijan trajanja praćenja za PFS bio je 25,0 mjeseci (raspon: 0,0 do 41,4). Stopa PFS-a nakon 24 mjeseca bila je 85,5 % (95 % CI: 80,1; 89,6) za zanubrutinib i 69,5 % (95 % CI: 62,4; 75,5) za BR. U kohorti 2, medijan trajanja praćenja za PFS bio je 27,9 mjeseci (raspon: 1,0 do 38,8), a stopa PFS-a nakon 24 mjeseca bila je 88,9 % (95 % CI: 81,3; 93,6). Ukupna stopa odgovora procijenjena od strane IRC-a u kohorti 2 bila je 90,0 % (95 % CI: 82,8; 94,9). Medijan vremena do djelomičnog ili većeg odgovora prema procjeni IRC-a iznosio je 2,89 mjeseca (raspon: 1,8; 14,2) odnosno 2,86 mjeseca (raspon: 1,9; 13,9) u skupini koja je primala zanubrutinib u kohorti 1 odnosno kohorti 2.

Rezultati djelotvornosti za kohortu 1 prikazani su u tablici 6. Kaplan-Meierove krivulje za PFS za obje skupine u kohorti 1 prikazane su na Slici 1.

**Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-3111-304**

	<b>Kohorta 1*</b> Bolesnici bez del(17p)	
<b>Mjera ishoda</b>	<b>Zanubrutinib</b>  (N=241)	<b>Bendamustin + rituksimab</b>  (N=238)
Preživljenje bez progresije bolesti <sup>†</sup>		
Broj događaja, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Progresija bolesti, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Smrt, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Medijan (95 % CI), mjeseci <sup>a</sup>	NE (NE; NE)	33,7 (28,1; NE)
Omjer hazarda (95 % CI) <sup>b</sup>	0,42 (0,28; 0,63)	
P vrijednost <sup>c</sup>	<0,0001	
Ukupna stopa odgovora <sup>†</sup> % (95 % CI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Ukupna stopa odgovora: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: potpuni odgovor, CRi: potpuni odgovor s nepotpunim hematopoetskim oporavkom, nPR: nodularni djelomični odgovor, PR: djelomični odgovor, PR-L: djelomični odgovor s limfocitomom, CI: interval pouzdanosti, NE: ne može se procijeniti, medijan vremena praćenja za PFS bio je 25,0 mjeseci (95 % CI: 24,6; 25,2).

\* skup za ITT analizu

† Procijenio neovisan odbor za reviziju.

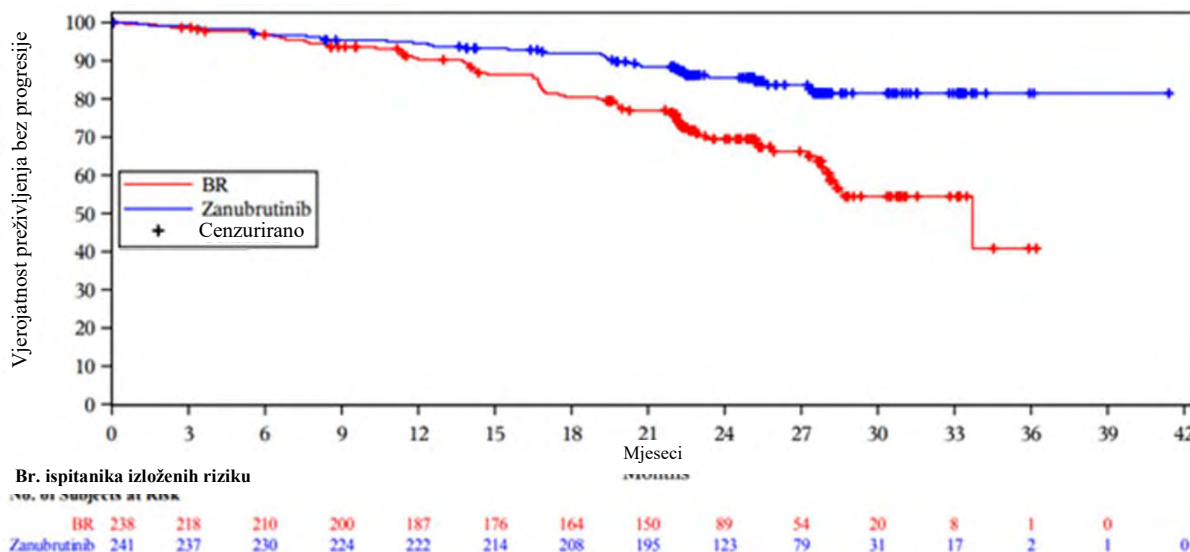
a Na temelju Kaplan-Meierove procjene.

b Na temelju stratificiranog Coxovog regresijskog modela s bendamustinom + rituksimabom kao referentnom skupinom.

c Na temelju stratificiranog log-rang testa.

U ažuriranoj *ad hoc* analizi s medijanom praćenja od 33,5 mjeseci za PFS, PFS koji je procijenio ispitivač ostao je u skladu s primarnom analizom s omjerom hazarda od 0,33 (95 % CI: 0,22 do 0,48, opisni  $P < 0,0001$ ) u skupini koja je primala zanubrutinib iznad skupine koja je primala BR. Medijan PFS-a nije postignut u skupini koja je primala zanubrutinib i iznosio je 39,2 mjeseca za skupinu koja je primala BR. Na 36 mjeseci nakon randomizacije, procijenjeno je da je 83,6 % bolesnika liječenih zanubrutinibom i 55,1 % liječenih BR-om bez progresije bolesti te da su živi. S medijanom praćenja od 35,8 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije postignut za obje skupine; procijenjena 36-mjesečna stopa ukupnog preživljenja bila je 90,9 % (95 % CI: 86,3 do 94,0) u skupini koja je primala zanubrutinib odnosno 89,5 % (95 % CI: 84,2 do 93,1) u skupini koja je primala BR.

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a koji je procijenio IRC u BGB-3111-304 kohorti 1 (ITT populacija)**



*BGB-3111-305: Randomizirano ispitivanje faze 3 za procjenu zanubrutiniba u usporedbi s ibrutinibom u bolesnika s relapsirajućim/refraktornim (R/R) KLL-om*

BGB-3111-305 je randomizirano, multicentrično, otvoreno, aktivno kontrolirano ispitivanje faze 3. Uključivalo je 652 bolesnika s relapsirajućim ili refraktornim KLL-om nakon najmanje jednog prethodnog sistemskog liječenja. Bolesnici su randomizirani da primaju zanubrutinib od 160 mg peroralno dva puta dnevno ili ibrutinib od 420 mg peroralno jedanput dnevno, sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija je stratificirana prema dobi (< 65 godina naspram ≥ 65 godina), geografskoj regiji (Kina naspram regije izvan Kine), refraktornom statusu (da ili ne) i statusu mutacije del(17p)/TP53 (prisutna ili odsutna).

Demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja uglavnom su bile uravnotežene između liječenih skupina u skupu za ITT analizu i u prvih 415 randomiziranih bolesnika.

U skupu za ITT analizu, medijan dobi bio je 67,0 godina u skupini koja je primala zanubrutinib i 68,0 godina u skupini koja je primala ibrutinib. Većina bolesnika u obje skupine imala je ECOG FS 0 ili 1 (97,9 % u skupini koja je primala zanubrutinib; 96,0 % u skupini koja je primala ibrutinib). Slične demografske značajke na početku ispitivanja primijećene su u prvih 415 randomiziranih bolesnika. Medijan broja prethodnih linija sistemskog liječenja je 1,0 u skupini koja je primala zanubrutinib (raspon od 1 do 6) i 1,0 u skupini koja je primala ibrutinib (raspon od 1 do 8) i u skupu za ITT analizu i u prvih 415 randomiziranih bolesnika.

Bolesnici koji su prethodno liječeni inhibitorom BTK-a bili su isključeni iz ispitivanja 305 i dostupni su ograničeni podaci za zanubrutinib nakon prethodnog liječenja inhibitorom BCL 2.

Od ukupno 652 bolesnika, 327 je raspoređeno da prima monoterapiju zanubrutinibom, a 325 monoterapiju ibrutinibom. Procjena djelotvornosti temelji se na unaprijed određenoj interim analizi prvih 415 randomiziranih bolesnika ITT populacije. Od njih je 207 randomizirano da prima monoterapiju zanubrutinibom, a 208 monoterapiju ibrutinibom. Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 7.

Primarna mjera ishoda bila je ukupna stopa odgovora (ORR, definirana kao djelomičan odgovor ili bolji).

U prethodno određenoj interim analizi ukupne stope odgovora u prvih 415 randomiziranih bolesnika, zanubrutinib je pokazao neinferiornost (jednostrani  $p < 0,0001$ ) i superiornost (dvostrani  $p = 0,0006$ ) u



odnosu na ibrutinib u primarnoj, protokolom određenoj, mjeri ishoda ukupne stope odgovora koju je procijenio ispitivač. Odgovor koji je odredio IRC također je pokazao neinferiornost zanubrutiniba u odnosu na ibrutinib (jednostrani  $p < 0,0001$ ). U konačnoj analizi ukupne stope odgovora, ukupna stopa odgovora koju je procijenio ispitivač i dalje je viša (79,5 % naspram 71,1 %) u skupini koja je primala zanubrutinib u usporedbi sa skupinom koja je primala ibrutinib (opisni  $p = 0,0133$ ); ukupna stopa odgovora određena pomoću IRC-a također je bila značajno viša u skupini koja je primala zanubrutinib u usporedbi sa skupinom koja je primala ibrutinib, pokazujući superiornost (80,4 % u odnosu na 72,9 %; dvostrani  $p = 0,0264$ ).

**Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju BGB-3111-305 (prethodno određena interim analiza prvih 415 randomiziranih bolesnika) prema procjeni ispitivača (protokolom definirana primarna mjera ishoda) i IRC-a**

Mjera ishoda	Procjena ispitivača (protokolom definirana primarna mjera ishoda)		Procjena IRC-a	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Ukupna stopa odgovora n (%) (95 % CI)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)	158 (76,3) (69,9; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Omjer odgovora <sup>a</sup> (95 % CI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Neinferiornost <sup>b</sup>	jednostrana p-vrijednost <0,0001		jednostrana p-vrijednost <0,0001	
Superiornost <sup>c</sup>	dvostrana p-vrijednost 0,0006		dvostrana p-vrijednost 0,0121	
Trajanje odgovora <sup>d</sup> : 12-mjesečna stopa bez dogadaja % (95 % CI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Ukupna stopa odgovora: CR + CRi + nPR + PR, CR: potpuni odgovor, CRi: potpuni odgovor s nepotpunim hematopoetskim oporavkom, nPR: nodularni djelomični odgovor, PR: djelomični odgovor, CI: interval pouzdanosti

Medijan trajanja odgovora prema procjeni ispitivača nije postignut u skupini koja je primala zanubrutinib pri interim analizi, medijan vremena praćenja u ispitivanju bio je 15,31 mjeseca (raspon: 0,1; 23,1) u skupini koja je primala zanubrutinib i 15,43 mjeseci (raspon: 0,1; 26,0) u skupini s ibrutinibom.

<sup>§</sup> Testiranje hipoteze za neinferiornost ukupne stope odgovora u interim analizi temelji se na prvih 415 randomiziranih bolesnika samo s jednostranom razinom značajnosti od 0,005.

<sup>a</sup> Omjer odgovora: procijenjeni omjer ukupne stope odgovora u skupini koja je primala zanubrutinib podijeljen s onom u skupini koja je primala ibrutinib.

<sup>b</sup> Stratificirani test u odnosu na omjer nultog odgovora od 0,8558.

<sup>c</sup> Stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel test.

<sup>d</sup> Kaplan-Meier procjena.

Medijan vremena do odgovora prema procjeni ispitivača u interim analizi ukupne stope odgovora u prvih 415 randomiziranih bolesnika bio je 5,59 mjeseci (raspon: 2,7; 14,1) u skupini koja je primala zanubrutinib te 5,65 mjeseci (raspon: 2,8; 16,7) u skupini koja je primala ibrutinib. Rezultati koje je procijenio IRC bili su dosljedni (5,55 mjeseci naspram 5,63 mjeseci u skupinama zanubrutiniba i ibrutiniba). U konačnoj analizi ukupne stope odgovora u svih 652 randomizirana bolesnika, medijan vremena do odgovora ostao je nepromijenjen (5,59 mjeseci naspram 5,65 mjeseci prema procjeni ispitivača i 5,52 mjeseca naspram 5,62 mjeseca prema procjeni IRC-a u skupinama sa zanubrutinibom odnosno ibrutinibom).

U bolesnika s mutacijom del(17p) u prvih 415 randomiziranih bolesnika, ukupna stopa odgovora koju je procijenio ispitivač bila je 83,3 % (95 % CI 62,5; 95,3; 20 od 24 bolesnika) u skupini koja je primala zanubrutinib i 53,8 % (95 % CI 33,4; 73,4; 14 od 26 bolesnika) u skupini koja je primala

ibrutinib. Na temelju IRC procjene, ukupna stopa odgovora iznosila je 79,2 % (95 % CI 57,8; 92,9; 19 od 24 bolesnika) u skupini koja je primala zanubrutinib i 61,5 % (95 % CI 40,6; 79,8; 16 od 26 bolesnika) u skupini koja je primala ibrutinib. U konačnoj analizi ukupne stope odgovora u sva 652 randomizirana bolesnika, ukupna stopa odgovora koju je procijenio ispitivač bila je 86,7 % (95 % CI 73,2; 94,9; 39 od 45 bolesnika s mutacijom del(17p)) u skupini koja je primala zanubrutinib i 56,0 % (95 % CI 41,3; 70,0; 28 od 50 bolesnika s del(17p) mutacijom) u skupini koja je primala ibrutinib. Na temelju IRC procjene, ukupna stopa odgovora je iznosila 86,7 % (95 % CI 73,2; 94,9; 39 od 45 bolesnika s mutacijom del(17p)) u skupini koja je primala zanubrutinib i 64,0 % (95 % CI 49,2; 77,1; 32 od 50 bolesnika s del(17p) mutacijom) u skupini koja je primala ibrutinib.

Za PFS kod ukupno 652 uključena bolesnika, u vrijeme interim analize ukupne stope odgovora, 12-mjesečne stope bez događaja koje je procijenio ispitivač bile su 93,3 % (95 % CI, 89,3; 95,9) za skupinu koja je primala zanubrutinib i 83,1 % (95 % CI, 77,3; 87,6) za skupinu koja je primala ibrutinib; 12-mjesečne stope bez događaja koje je procijenio IRC bile su 90,4 % (95 % CI, 85,7; 93,6) za skupinu koja je primala zanubrutinib i 81,7 % (95 % CI, 75,8; 86,4) za skupinu koja je primala ibrutinib. S medijanom vremena praćenja u ispitivanju od 24,3 mjeseca (raspon: 0,1; 34,1) u skupini koja je primala zanubrutinib i 23,8 mjeseca (raspon: 0,1; 37,0) u skupini koja je primala ibrutinib u konačnoj analizi ukupne stope odgovora, 24-mjesečne stope bez događaja procijenjene prema ispitivaču bile su 78,4 % (95 % CI, 72,3; 83,4) za skupinu koja je primala zanubrutinib i 63,6 % (95 % CI, 56,5; 69,8) za skupinu koja je primala ibrutinib, a 24-mjesečne stope bez događaja koje je procijenio IRC bile su 77,4 % (95 % CI, 71,2; 82,4) za skupinu koja je primala zanubrutinib i 65,8 % (95 % CI, 58,9; 71,9) za skupinu koja je primala ibrutinib.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BRUKINSA u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje limfoplazmicitnog limfoma i za liječenje neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Maksimalna koncentracija zanubrutiniba u plazmi ( $C_{max}$ ) i površina ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi u odnosu na vrijeme (AUC) proporcionalno se povećavaju u rasponu doza od 40 mg do 320 mg (0,13 do 1 puta preporučene ukupne dnevne doze). Nakon ponovljene primjene u trajanju od tjedan dana primijećena je ograničena sistemska akumulacija zanubrutiniba.

Geometrijska srednja vrijednost (%CV) dnevnog AUC-a zanubrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2099 (42 %) ng·h/ml nakon 160 mg dvaput na dan i 1917 (59 %) ng·h/ml nakon 320 mg jedanput na dan. Geometrijska srednja vrijednost (%CV)  $C_{max}$  zanubrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 299 (56 %) ng/ml nakon 160 mg dvaput na dan i 533 (55 %) ng/ml nakon 320 mg jedanput dnevno.

### Apsorpcija

Medijan  $t_{max}$  zanubrutiniba iznosi 2 sata. Nisu uočene klinički značajne razlike u vrijednostima AUC ili  $C_{max}$  zanubrutiniba nakon primjene uz obrok s visokim udjelom masti (približno 1000 kalorija s 50 % ukupnog kalorijskog sadržaja iz masti) u zdravih ispitanika.

### Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost (%CV) prividnog volumena distribucije zanubrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže tijekom terminalne faze ( $V_z/F$ ) iznosila je 522 l (71 %). Vežanje zanubrutiniba za proteine plazme iznosi približno 94 %, a omjer krvi i plazme iznosi 0,7-0,8.

### Metabolizam

Zanubrutinib se prvenstveno metabolizira putem citokroma P450(CYP)3A.

## Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije ( $t_{1/2}$ ) zanubrutiniba iznosi približno 2 do 4 sata nakon jednokratne oralne doze zanubrutiniba od 160 mg ili 320 mg. Geometrijska srednja vrijednost (%CV) prividnog oralnog klirensa (CL/F) zanubrutiniba tijekom terminalne faze iznosila je 128 (61 %) l/h. Nakon jednokratne radioaktivno označene doze zanubrutiniba od 320 mg zdravim ispitanicima, približno 87 % doze pronađeno je u stolici (38 % nepromijenjeno) i 8 % u mokraći (manje od 1 % nepromijenjeno).

## Posebne populacije

### Starije osobe

Dob (19 do 90 godina; srednja vrijednost dobi  $65 \pm 12,5$ ) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku zanubrutiniba na temelju analize populacijske farmakokinetike (N=1291).

### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja sa zanubrutinibom u bolesnika mlađih od 18 godina.

### Spol

Spol (872 muškarca i 419 žena) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku zanubrutiniba na temelju analize populacijske farmakokinetike.

### Rasa

Rasa (964 bijela, 237 azijska, 30 crna i 25 kategorizirana kao druga) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku zanubrutiniba na temelju analize populacijske farmakokinetike.

### Tjelesna težina

Tjelesna težina (36 do 149 kg, srednja vrijednost težine  $76,5 \pm 16,9$  kg) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku zanubrutiniba na temelju analize populacijske farmakokinetike (N=1291).

### Oštećenje funkcije bubrega

Zanubrutinib se minimalno eliminira putem bubrega. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina [ $\text{CrCl}$ ]  $\geq 30$  ml/min, prema procjeni Cockcroft-Gaultovom jednadžbom) nije utjecalo na izloženost zanubrutinibu. Analiza je temeljena na 362 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, 523 s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 303 s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, 11 s teškim oštećenjem funkcije bubrega i jednom sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Učinci teškog oštećenja funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) i dijalize na farmakokinetiku zanubrutiniba nisu poznati.

### Oštećenje funkcije jetre

Ukupni AUC zanubrutiniba povećao se za 11 % u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), za 21 % u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i za 60 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Nevezani AUC zanubrutiniba povećao se za 23 % u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), za 43 % u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i za 194 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Zabilježena je značajna korelacija između Child-Pugh stadija, početne vrijednosti albumina u serumu, bilirubina i protrombinskog vremena s AUC-om nevezanog zanubrutiniba.

## Ispitivanja *in vitro*

### *CYP enzimi*

Zanubrutinib je slab induktor enzima CYP2B6 i CYP2C8. Zanubrutinib nije induktor enzima CYP1A2.

### *Istodobna primjena sa supstratima/inhibitorima transportera*

Zanubrutinib je vjerojatno supstrat P-gp-a. Zanubrutinib nije supstrat ni inhibitor OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ili OATP1B3.

## Farmakodinamičke interakcije

Ispitivanje *in vitro* pokazalo je da je potencijalna farmakodinamička interakcija između zanubrutiniba i rituksimaba niska te da zanubrutinib vjerojatno neće ometati učinak stanične citotoksičnosti ovisan o protutijelima, izazvan protutijelima protiv CD20.

Ispitivanja *in vitro*, *ex vivo* i ispitivanja na životinjama pokazala su da zanubrutinib nije imao ili je imao minimalne učinke na aktivaciju trombocita, ekspresiju glikoproteina i stvaranje tromba.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Opća toksičnost

Opći toksikološki profili zanubrutiniba karakterizirani su oralnom primjenom u štakora Sprague-Dawley za liječenje u trajanju do 6 mjeseci i u beagle pasa za liječenje u trajanju do 9 mjeseci.

U ispitivanjima ponovljenih doza u štakora liječenih u trajanju do 6 mjeseci, mortalitet povezan s ispitivanom tvari zabilježen je kod doze od 1000 mg/kg/dan (81x klinička systemska izloženost (AUC)) s histopatološkim nalazima u gastrointestinalnom traktu. Ostali nalazi uglavnom su zabilježeni u gušterači (atrofija, fibroplazija, krvarenje i/ili infiltracija upalnih stanica) u dozama  $\geq 30$  mg/kg/dan (3x klinički AUC), u koži oko nosa/usta/očiju (infiltracija upalnih stanica, erozija/ulkus) od doze od 300 mg/kg/dan (16x klinički AUC), te u plućima (prisutnost makrofaga u alveolama) u dozi od 300 mg/kg/dan. Svi ovi nalazi potpuno su se ili djelomično povukli nakon 6-tjednog oporavka, osim nalaza gušterače koji se nisu smatrali klinički relevantnim.

U ispitivanjima ponovljenih doza u pasa liječenih u trajanju do 9 mjeseci, nalazi povezani s ispitivanom tvari zabilježeni su uglavnom u gastrointestinalnom traktu (meka/vodenasta/sluzava stolica), na koži (osip, crvena diskoloracija i zadebljanje/ljuštenje) te u mezenteričnim, mandibularnim i crijevnim limfnim čvorovima i slezeni (limfoidna deplecija ili eritrofagocitoza) kod doze od 10 mg/kg/dan (3x klinički AUC) do 100 mg/kg/dan (18x klinički AUC). Svi ovi nalazi potpuno su se ili djelomično povukli nakon 6-tjednog oporavka.

### Karcinogenost/genotoksičnost

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena sa zanubrutinibom.

Zanubrutinib nije bio mutagen u testu bakterijske mutagenosti (Ames), nije bio klastogen u testu kromosomske aberacije u stanicama sisavaca (jajnika kineskog hrčka), niti je bio klastogen u *in vivo* mikronukleus testu u koštanoj srži na štakorima.

### Razvojna i reproduktivna toksičnost

Kombinirano ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja mužjaka i ženki provedeno je na štakorima pri oralnim dozama zanubrutiniba od 30, 100 i 300 mg/kg/dan. Nije zabilježen učinak na plodnost mužjaka ili ženki, ali kod najviše ispitivane doze zabilježene su morfološke abnormalnosti u spermi i povećani gubici nakon implantacije. Doza od 100 mg/kg/dan otprilike je 13 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi.

Ispitivanja embriofetalne razvojne toksičnosti provedena su u štakora i kunića. Zanubrutinib se primjenjivao peroralno skotnim štakoricama tijekom razdoblja organogeneze u dozama od 30, 75 i 150 mg/kg/dan. Malformacije srca (srca s 2 ili 3 komore s incidencijom od 0,3 %-1,5 %) opažene su pri svim razinama doze u odsutnosti toksičnosti za majku. Doza od 30 mg/kg/dan je približno 5 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi.

Primjena zanubrutiniba u skotnih kunića tijekom razdoblja organogeneze u dozi od 30, 70 i 150 mg/kg/dan rezultirala je postimplantacijskim gubitkom pri najvišoj dozi. Doza od 70 mg/kg je približno 25 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi i bila je povezana s toksičnošću za majku.

U ispitivanju prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti, zanubrutinib se peroralno primjenjivao u štakora u dozama od 30, 75 i 150 mg/kg/dan od implantacije do odbijanja od dojenja. Potomci iz skupina koje su primale srednju i visoku dozu imali su smanjenu tjelesnu težinu prije odbijanja od dojenja, a sve dozne skupine imale su štetne nalaze oka (npr. katarakta, stršćeće oko). Doza od 30 mg/kg/dan je približno 5 puta veća od terapijske izloženosti u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev laurilsulfat (E487)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

želatina  
titanijev dioksid (E171)

#### Tinta za označivanje

šelak glazura (E904)  
željezov oksid, crni (E172)  
propilenglikol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE boca s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 120 tvrdih kapsula.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1576/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. studenog 2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath, K32 YD60, Irska

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na internetskom portalu Europske agencije za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:



<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Ispitivanje djelotvornosti nakon davanja odobrenja (PAES): Kako bi se dodatno potvrdila djelotvornost i sigurnost zanubrutiniba u bolesnika s R/R MZL-om, nositelj odobrenja će podnijeti konačno izvješće ispitivanja djelotvornosti nakon davanja odobrenja (PAES): Ispitivanje BGB-3111-308: globalno, multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 zanubrutiniba s rituksimabom u odnosu na lenalidomid s rituksimabom u bolesnika s relapsnim/refraktornim limfomom marginalne zone (NCT05100862).	do 4. tromjesečja 2028.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

BRUKINSA 80 mg tvrde kapsule  
zanubrutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg zanubrutiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule  
120 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1576/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BRUKINSA

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA**

**1. NAZIV LIJEKA**

BRUKINSA 80 mg tvrde kapsule  
zanubrutinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg zanubrutiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule  
120 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1576/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### BRUKINSA 80 mg tvrde kapsule zanubrutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je lijek BRUKINSA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek BRUKINSA
3. Kako uzimati lijek BRUKINSA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek BRUKINSA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je lijek BRUKINSA i za što se koristi**

BRUKINSA je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar zanubrutinib. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori protein kinaze. Ovaj lijek djeluje tako da blokira Brutonovu tirozin kinazu, protein u tijelu koji pomaže u rastu i održavanju stanica raka. Blokiranjem tog proteina, BRUKINSA smanjuje broj stanica raka i usporava pogoršanje raka.

BRUKINSA se koristi za liječenje Waldenströmove makroglobulinemije (poznate i kao limfoplazmicitni limfom), raka koji zahvaća bijele krvne stanice pod nazivom B limfociti, koje proizvode previše proteina koji se naziva IgM.

Ovaj lijek se koristi kad se bolest vrati ili kad liječenje nije djelovalo ili u bolesnika koji ne mogu primiti kemoterapiju zajedno s antitijelom.

BRUKINSA se također koristi za liječenje limfoma marginalne zone. Ovo je vrsta raka koja također zahvaća B limfocite ili B stanice. Kod limfoma marginalne zone, abnormalne B stanice se prebrzo razmnožavaju i predugo žive. To može uzrokovati povećanje organa koji su dio prirodne obrane tijela kao što su limfni čvorovi i slezena. Abnormalne B stanice također mogu utjecati na različite organe, kao što su želudac, žlijezda slinovnica, štitnjača, oči, pluća, koštana srž i krv. Bolesnici mogu imati vrućicu, gubitak težine, umor i noćno znojenje, ali i simptome koji ovise o tome gdje se limfom razvija. Ovaj lijek se koristi kada se bolest vratila ili liječenje nije djelovalo.

BRUKINSA se također koristi za liječenje kronične limfocitne leukemije (KLL), druge vrste raka koja zahvaća B stanice i limfne čvorove. Ovaj lijek se koristi kod bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni za KLL ili kada se bolest vrati ili ne reagira na prethodno liječenje.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek BRUKINSA

### Nemojte uzimati lijek BRUKINSA

- ako ste alergični na zanubrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek BRUKINSA:

- ako ste ikada imali neobične modrice ili krvarenje ili ako uzimate bilo koje lijekove ili dodatke prehrani koji povećavaju rizik od krvarenja (pogledajte dio „**Drugi lijekovi i BRUKINSA**”). Ako ste nedavno imali operaciju ili planirate imati operaciju, liječnik može zatražiti da nakratko prestanete uzimati lijek BRUKINSA (3 do 7 dana) prije i nakon operacije ili stomatološkog zahvata
- ako imate nepravilan rad srca ili imate povijest nepravilnog rada srca ili teškog zatajenja srca ili ako imate neki od sljedećih problema: nedostatak zraka, slabost, omaglicu, ošamućenost, nesvjesticu ili nadolazak nesvjestice, bol u prsištu ili otečene noge
- ako vam je ikad rečeno da ste izloženi povećanom riziku od pojave infekcija. Tijekom liječenja lijekom BRUKINSA mogu Vam se pojaviti virusne, bakterijske ili gljivične infekcije sa sljedećim mogućim simptomima: vrućica, zimica, slabost, smetenost, bolovi u tijelu, simptomi prehlade ili gripe, osjećaj umora ili nedostatka zraka, žutilo kože ili oči (žutica).
- ako ste ikada imali ili možda imate hepatitis B. To je zato što BRUKINSA može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B. Liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi uočavanja znakova ove infekcije prije početka liječenja
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima.
- ako ste nedavno imali operaciju, osobito ako to može utjecati na način apsorpcije hrane ili lijekova iz želuca ili crijeva
- ako ste nedavno imali snižen broj crvenih krvnih stanica, krvnih stanica koje suzbijaju infekciju ili trombocita u krvi
- ako ste u prošlosti imali druge karcinome, uključujući rak kože (npr. karcinom bazalnih stanica ili karcinom pločastih stanica). Koristite zaštitu od sunca.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ovaj lijek.

### Pretrage i pregledi prije i tijekom liječenja

Laboratorijske pretrage mogu pokazati limfocitozu, povećanje broja bijelih krvnih stanica (limfocita) u krvi tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja. To je očekivano i može trajati nekoliko mjeseci. To ne znači nužno da se rak krvi pogoršava. Liječnik će provjeriti Vašu krvnu sliku prije i tijekom liječenja, a u rijetkim slučajevima možda će Vam liječnik dati drugi lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome što znače rezultati Vaših pretraga.

Sindrom lize tumora (SLT): Neuobičajene razine tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka pojavile su se tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja. To može dovesti do promjena u radu bubrega, abnormalnog rada srca ili napadaja. Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik može napraviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li SLT.

### Djeca i adolescenti

BRUKINSA se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer je malo vjerojatno da će djelovati.

### Drugi lijekovi i BRUKINSA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje nabavite bez recepta, biljne lijekove i dodatke prehrani. To je zato što BRUKINSA može utjecati na djelovanje nekih lijekova. Također, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka BRUKINSA.

**Zbog lijeka BRUKINSA možete lakše krvariti.** To znači da morate obavijestiti svog liječnika ako uzimate druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja. To uključuje i lijekove poput:

- acetilsalicilatne kiseline (aspirin) i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) kao što su ibuprofen i naproksen,
- antikoagulansa kao što su varfarin, heparin i drugi lijekovi za liječenje ili sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka,
- dodataka prehrani koji mogu povećati rizik od krvarenja kao što su riblje ulje, vitamin E ili laneno sjeme.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek BRUKINSA.

**Također obavijestite svog liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova** - učinci lijeka BRUKINSA ili drugih lijekova mogu biti promijenjeni ukoliko se lijek BRUKINSA uzima s bilo kojim od sljedećih lijekova:

- antibiotici za liječenje bakterijskih infekcija - ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, nafcilin ili rifampicin
- lijekovi protiv gljivičnih infekcija - flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- lijekovi protiv infekcije HIV-om - efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- lijek za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom - aprepitant
- lijekovi protiv depresije - fluvoksamin, gospina trava
- lijekovi pod nazivom inhibitori kinaze za liječenje drugih vrsta raka - imatinib
- lijekovi za povišen krvni tlak ili bolove u prsištu - bosentan, diltiazem, verapamil
- lijekovi protiv srčanih bolesti/antiaritmici - digoksin, dronedaron, kinidin
- lijekovi za sprječavanje napadaja, za liječenje epilepsije ili za liječenje bolova u licu pod nazivom trigeminalna neuralgija - karbamazepin, mefenitoin, fenitoin
- lijekovi protiv migrene i klaster glavobolje - dihidroergotamin, ergotamin
- lijek protiv ekstremne pospanosti i drugih poremećaja spavanja - modafinil
- lijek protiv psihoze i Touretteovog poremećaja - pimoqid
- lijekovi za anesteziju - alfentanil, fentanil
- lijekovi pod nazivom imunosupresivi - ciklosporin, sirolimus, takrolimus

### **Lijek BRUKINSA s hranom**

Grejp ili gorke naranče se oko vremena uzimanja lijeka BRUKINSA trebaju konzumirati s oprezom. To je zato što oni mogu povećati količinu lijeka BRUKINSA u krvi.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. BRUKINSA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nije poznato može li lijek BRUKINSA naštetiti vašem nerođenom djetetu.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visokoučinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom BRUKINSA i najmanje mjesec dana nakon primjene. Mora se koristiti mehanička metoda kontracepcije (npr. kondomi) s hormonskom kontracepcijom kao što su kontracepcijske pilule ili ulošci.

- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite.
- Ne smijete dojit dok uzimate ovaj lijek. Lijek BRUKINSA može prijeći u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Možda ćete osjećati umor ili omaglicu nakon uzimanja lijeka BRUKINSA, što može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **BRUKINSA sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati lijek BRUKINSA

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 320 mg (4 kapsule) na dan, *ili* jedanput na dan po 4 kapsule *ili* 2 kapsule ujutro i 2 navečer.

Vaš liječnik može prilagoditi dozu.

Uzmite kapsule kroz usta s čašom vode, s hranom ili između obroka.

Kapsule uzimajte otprilike u isto vrijeme svakog dana.

Lijek BRUKINSA djeluje najbolje kad se proguta cijeli. Stoga kapsule progutajte cijele. Nemojte ih otvarati, lomiti niti žvakati.

#### **Ako uzmete više lijeka BRUKINSA nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka BRUKINSA nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Ponesite kutiju kapsula i ovu uputu sa sobom.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek BRUKINSA**

Ako propustite dozu, uzmite je u sljedećem terminu uz povratak na uobičajeni raspored. Ako lijek BRUKINSA uzimate jednom dnevno, sljedeću dozu uzmite sljedećeg dana. Ako lijek uzimate dvaput dnevno, ujutro i navečer, a zaboravite je uzeti ujutro, uzmite sljedeću dozu navečer. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom o tome kada trebate uzeti sljedeću dozu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek BRUKINSA**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam to kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Prestanite uzimati lijek BRUKINSA i odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:**

- izdignut osip koji svrbi, otežano disanje, oticanje lica, usana, jezika ili grla – možda imate alergijsku reakciju na lijek.

#### **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neke od sljedećih nuspojava:**

**Vrlo česte** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- vrućica, zimica, bolovi u tijelu, osjećaj umora, simptomi prehlade ili gripe, nedostatak zraka, učestalo i bolno mokrenje – to mogu biti znakovi infekcije (virusne, bakterijske ili gljivične). Mogu uključivati infekcije nosa, sinusa ili grla (infekcija gornjih dišnih puteva), upalu pluća ili mokraćnog puta.
- omaglica
- kašalj
- modrice ili povećana sklonost nastanku modrica; kontuzije
- krvarenje
- krv u mokraći
- proljev; liječnik će Vam možda morati dati nadomjestak tekućine i soli ili neki drugi lijek
- zatvor
- kožni osip
- bol u mišićima i kostima
- umor

- visoki krvni tlak
- krvne pretrage koje pokazuju smanjen broj krvnih stanica. Vaš liječnik treba napraviti krvne pretrage tijekom liječenja lijekom BRUKINSA kako bi provjerio broj krvnih stanica.

**Česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća (infekcija donjih dišnih puteva)
- ponovna aktivacija hepatitisa B (ako ste već imali hepatitis B, on se može ponovno vratiti)
- mala krvarenja ispod kože
- krvarenje iz nosa
- ubrzan rad srca, propušteni otkucaji srca, slab ili neujednačen puls, omaglica, otežano disanje, nelagoda u prsnom košu (simptomi problema sa srčanim ritmom)
- slabost
- svrbež kože
- otečene ruke, gležnjevi ili stopala

**Manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- crijevno krvarenje (krv u stolici)
- neuobičajene razine tvari u krvi uzrokovane brzim raspadom stanica raka pojavile su se tijekom liječenja raka, a ponekad čak i bez liječenja (sindrom lize tumora)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek BRUKINSA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što BRUKINSA sadrži**

- Djelatna tvar je zanubrutinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg zanubrutiniba.
- Drugi sastojci su:
  - sadržaj kapsule: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat (E487), koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „BRUKINSA sadrži natrij“).
  - ovojnica kapsule: želatina i titanijev dioksid (E171)
  - tinta za označivanje: šelak glazura (E904), crni željezov oksid (E172) i propilenglikol (E1520).

### **Kako BRUKINSA izgleda i sadržaj pakiranja**

BRUKINSA je bijela do gotovo bijela tvrda kapsula duljine 22 mm s oznakom „ZANU 80“ ispisanom crnom tintom na jednoj strani. Kapsule se isporučuju u plastičnoj boci sa zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 120 tvrdih kapsula.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

BeiGene Ireland Ltd.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Irska

Tel. +353 1 566 7660

E-pošta [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**Proizvođač**

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath,

K32 YD60, Irska

BeiGene Germany GmbH

Georges-Köhler-Str. 2, 79539 Lörrach

Njemačka

BeiGene Netherlands B.V.

Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol

Nizozemska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O ZAHTJEVU ZA  
JEDNOGODIŠNJU ZAŠTITU STAVLJANJA LIJEKA U PROMET**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Jednogodišnja zaštita stavljanja lijeka u promet**

CHMP je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja, uzevši u obzir odredbe čl. 14(11) Uredbe (EZ) br. 726/2004, te smatra da nova terapijska indikacija donosi značajnu kliničku korist u usporedbi s postojećim terapijama, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.