

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BRUKINSA 80 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg zanubrutinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Balta arba beveik balta, nepermatoma kietoji kapsulė, 22 mm ilgio, juodu rašalu pažymėta „ZANU 80“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

BRUKINSA kaip monoterapija yra skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems Waldenströmo makroglobulinemija (WM), kurie buvo gydyti bent viena ankstesne terapija, arba kaip pirmaeilis gydymas pacientams, netinkamiems chemoimunoterapijai.

BRUKINSA kaip monoterapija skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems marginalinės zonos limfoma (MZL), kuriems anksčiau taikyta bent viena terapija anti-CD20 pagrindu.

BRUKINSA kaip monoterapija yra skirta gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine limfocitine leukemija (LLL)

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia pradėti ir tęsti prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties skiriant priešvėžinius vaistinius preparatus.

Dozavimas

Bendra rekomenduojama zanubrutinibo paros dozė yra 320 mg. Paros dozę galima vartoti vieną kartą per parą (keturias 80 mg kapsules) arba padalyti į dvi dozes po 160 mg du kartus per parą (dvi 80 mg kapsules). Gydymas Brukinsa turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Dozės keitimas pasireiškiant nepageidaujamoms reakcijoms

Pasireiškiant 3-io ir aukštesnio laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms rekomenduojamas zanubrutinibo dozės keitimas pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškiant nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos pasireiškimai	Dozės keitimas (pradinė dozė: 320 mg vieną kartą per parą arba 160 mg du kartus per parą)
≥3-io laipsnio nehematologinis toksiškumas	Pirmas	Nutraukti BRUKINSA vartojimą. Kai toksiškumas sumažės iki ≤ 1-o laipsnio arba pradinio lygio: tęsti 320 mg dozės vieną kartą per parą arba 160 mg dozės du kartus per parą vartojimą.
3-io laipsnio febrilinė neutropenija		
3-io laipsnio trombocitopenija su dideliu kraujavimu	Antras	Nutraukti BRUKINSA vartojimą. Kai toksiškumas sumažės iki ≤ 1-o laipsnio arba pradinio lygio: tęsti 160 mg dozės vieną kartą per parą arba 80 mg dozės du kartus per parą vartojimą.
4-o laipsnio neutropenija (trunka > 10 dienų iš eilės)		
4-o laipsnio trombocitopenija (trunka > 10 dienų iš eilės)	Trečias	Nutraukti BRUKINSA vartojimą. Kai toksiškumas sumažės iki ≤ 1-o laipsnio arba pradinio lygio: tęsti 80 mg dozės vieną kartą per parą vartojimą.
	Ketvirtas	Nutraukti BRUKINSA vartojimą.

Asimptominė limfocitozė neturėtų būti laikoma nepageidaujama reakcija, todėl šie pacientai turėtų ir toliau vartoti BRUKINSA.

Dozės keitimas dėl kartu taikomo kito gydymo

Dozės keitimas vartojant su CYP3A inhibitoriais arba induktoriais (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius):

2 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas, kai skiriama kartu su kitais vaistiniais preparatais

CYP3A	Kartu vartojamas vaistinis preparatas	Rekomenduojama dozė
Slopinimas	Stiprus CYP3A inhibitorius (pvz., posakonazolas, vorikonazolas, ketokonazolas, itraconazolas, klaritromicinas, indinaviras, lopinaviras, ritonaviras, telapreviras)	80 mg vieną kartą per parą
	Vidutinis CYP3A inhibitorius (pvz., eritromicinas, ciprofloksacinas, diltiazemas, dronedaronas, flukonazolas, verapamilis, aprepitantas, imatinibas, greipfrutų sultys, Sevilijos apelsinai)	80 mg du kartus per parą
Indukcija	Stiprus CYP3A induktorius (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, rifampinas, jonažolė)	Vengti vartoti kartu; apsvarstyti alternatyvius vaistinius preparatus, kurių CYP3A indukcija yra mažesnė.
	Vidutinis CYP3A induktorius (pvz., bozentanai, efavirenzas, etravirinas, modafinilas, nafcilinas)	

Praleista dozė

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei dozė nėra išgeriama numatytu laiku, kitą dozę reikia išgerti pagal įprastą grafiką.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65-erių metų) dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min.}$, skaičiuojant pagal Cockcroft-Gault), dozės keisti nerekomenduojama. Yra mažai duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir paskutinės stadijos inkstų liga (PSIL) ($n = 12$). Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turintys pacientai ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) arba kuriems atliekama dializė, turi būti stebimi, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė), dozės keisti nereikia. Pacientai, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasė), buvo gydomi BRUKINSA klinikiniuose tyrimuose. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), rekomenduojama BRUKINSA dozė yra 80 mg du kartus per parą. BRUKINSA saugumas nebuvo įvertintas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Atidžiai stebėkite, ar šiems pacientams nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos į BRUKINSA (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

BRUKINSA saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

BRUKINSA skirtas vartoti per burną. Kietąsias kapsules galima išgerti su maistu arba be jo. Pacientams turi būti nurodyta nuryti kapsules visas, užgeriant vandeniu, o ne atidaryti, laužyti arba kramtyti jas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujavimas

Pacientams, gydytiems BRUKINSA monoterapija, atsirado sunkių ir mirtinų hemoraginių reiškinių. Buvo pranešta apie 3-io ar aukštesnio laipsnio kraujavimą, įskaitant kraujavimą kaukolėje ir virškinimo trakte, hematuriją ir hemotoraksą (žr. 4.8 skyrių). Bet kokio laipsnio kraujavimas, įskaitant purpurą ir petechijas, atsirado pacientams, turintiems piktybinių hematologinių navikų. Kraujavimo reiškinių mechanizmas nėra gerai supastas.

BRUKINSA gali padidinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems antitrombocitine ar antikoagulantų terapija, ir reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kraujavimo požymių. Keisti dozę pagal rekomendacijas gali prireikti esant 3 arba aukštesnės klasės nepageidaujamoms reakcijoms (žr. 4.2 skyrių). Varfarinas arba vitamino K antagonistai neturi būti vartojami kartu su BRUKINSA. Pacientai turi būti stebimi, ar nėra kraujavimo simptomų, ir turi būti stebimi bendro kraujo tyrimo rodikliai. Turi būti apsvaistinta antikoagulantų ar antitrombocitinių vaistinių preparatų rizika ir nauda, kai jie vartojami kartu su BRUKINSA.

Infekcijos

Pacientams, gydomiems BRUKINSA monoterapija, pasireiškė mirtina ir nemirtina infekcija (įskaitant bakterinę, virusinę, grybelinę infekcijas arba sepsį) ir oportunistinės infekcijos (pvz., pūslelinės [herpes] virusų, kriptokokinė, *aspergillus* ir *pneumocystis jiroveci* infekcijos). Pacientams pasireiškė 3-io ar aukštesnio laipsnio infekcija (žr. 4.8 skyrių). Dažniausia 3-io ar aukštesnio laipsnio infekcija buvo plaučių uždegimas. Buvo infekcijų ir dėl hepatito B viruso (HBV) reaktyvacijos. Prieš pradėdant gydymą BRUKINSA turi būti nustatyta, ar pacientas neserga HBV. Jeigu paciento HBV tyrimo arba hepatito B serologinio tyrimo rezultatas teigiamas, prieš pradėdant gydymą

rekomenduojama pasitarti su gydytoju kepenų ligų specialistu. Pacientai turi būti stebimi ir gydomi pagal medicinos standartus, kad būtų užkirstas kelias pakartotinei hepatito B reaktyvacijai. Reikia apsvarstyti profilaktiką pagal standartinę sveikatos priežiūros tvarką pacientams, kuriems yra padidėjusi infekcijų rizika. Pacientai turi būti stebimi, ar nepasireiškia infekcijos požymių ar simptomų, ir tinkamai gydomi.

Citopenijos

Pacientams, gydomiems BRUKINSA monoterapija, nustatytos 3-io ar 4-o laipsnio citopenijos, įskaitant neutropeniją, trombocitopeniją ir anemiją, remiantis laboratoriniais matavimais (žr. 4.8 skyrių). Gydomo metu turi būti stebimi bendro kraujo tyrimo rodikliai (žr. 4.2 skyrių).

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai

Antrieji pirminiai piktybiniai navikai, įskaitant ne odos karcinomą, atsirado pacientams, turintiems piktybinių hematologinių navikų, ir gydomiems BRUKINSA monoterapija. Dažniausiai pasireiškęs antrasis pirminis piktybinis navikas buvo odos vėžys (bazinių ląstelių ir odos plokščialąstelinė karcinoma). Turi būti patarta pacientams naudoti apsaugą nuo saulės.

Prieširdžių virpėjimas ir plazdėjimas

Prieširdžių virpėjimas ir prieširdžių plazdėjimas pasireiškė pacientams, turintiems piktybinių hematologinių navikų ir gydomiems BRUKINSA monoterapija, ypač pacientams, turintiems širdies rizikos veiksnių, hipertenziją ir sergantiems ūmiomis infekcijomis. Turi būti stebima dėl prieširdžių virpėjimo ir prieširdžių plazdėjimo požymių bei simptomų ir, jei reikia, atitinkamai gydoma.

Naviko lizės sindromas

Gydant zanubrutinibu nedažnai gauta pranešimų apie naviko lizės sindromą, ypač pacientams, kuriems taikytas gydymas nuo lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL). Įvertinkite aktualią riziką (pvz., didelė naviko našta arba didelis šlapimo rūgšties lygis kraujyje) ir imkitės atitinkamų atsargumo priemonių. Atidžiai stebėkite pacientus ir reikiamai gydykite.

Vaisingos moterys

Vartodamos BRUKINSA vaisingos moterys turi naudoti ypač veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu (žr. 4.6 skyrių).

BRUKINSA sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Zanubrutinibą daugiausia metabolizuoja citochromo P450 fermentas 3A (CYP3A).

Medžiagos, galinčios padidinti zanubrutinibo koncentraciją plazmoje

BRUKINSA vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie smarkiai arba vidutiniškai slopina CYP3A, gali padidėti zanubrutinibo ekspozicija.

Stiprūs CYP3A inhibitoriai

Kartu vartojant keletą itrakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozių, sveikų tiriamųjų zanubrutinibo C_{max} padidėjo 2,6 karto, o AUC – 3,8 karto.

Jeigu būtina vartoti stiprų CYP3A inhibitorių (pvz., pozakonazolą, vorikonazolą, ketokonazolą, itrakonazolą, klaritromiciną, indinavirą, lopinavirą, ritonavirą, telaprevirą), jo vartojimo laiką BRUKINSA dozę reikia sumažinti iki 80 mg (vienos kapsulės). Atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireiškia toksiškumas, o prireikus laikytis dozės keitimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai

Fiziologiškai pagrįsti FK (FPFK) modeliavimai rodo, kad vartojant kartotines vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių dozes, zanubrutinibo C_{max} ir AUC gali padidėti maždaug 2 kartus. Jeigu būtina vartoti vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (pvz., eritromiciną, ciprofloksaciną, diltiazemą, dronedaroną, flukonazolą, verapamilą, aprepitantą, imatinibą, greipfrutų sultis, Sevilijos apelsinus), jo vartojimo laiką BRUKINSA dozę reikia sumažinti iki 160 mg (dviejų kapsulių). Atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia toksiškumas, o prireikus laikytis dozės keitimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Silpni CYP3A inhibitoriai

Simuliacijos badavimo sąlygomis rodo, kad silpni CYP3A inhibitoriai (pvz., ciklosporinas ir fluvoksaminas) gali padidinti zanubrutinibo PPK iki 1,5 karto. Vartojant kartu su silpnais inhibitoriais dozės koreguoti nereikia. Atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia toksiškumas, ir laikytis dozės keitimo rekomendacijų.

Gydantis BRUKINSA reikia atsargiai vartoti greipfrutus ir Sevilijos apelsinus, nes juose yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 skyrių).

Medžiagos, galinčios sumažinti zanubrutinibo koncentraciją plazmoje

Kartu vartojant zanubrutinibą ir stiprius ar vidutinio stiprumo CYP3A induktorius, gali sumažėti zanubrutinibo koncentracija plazmoje.

CYP3A induktoriai

Kelių rifampino (stipraus CYP3A induktoriaus) dozių vartojimas sveikų tiriamųjų zanubrutinibo C_{max} sumažino 92 %, o PPK – 93 %. Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, rifampinu, jonažole) ir vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais (pvz., bosentanu, efavirenzu, etravirinu, modafinilu, nafcilinu) (žr. 4.2 skyrių). Kelių rifabutino (vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus) dozių vartojimas sveikų tiriamųjų zanubrutinibo C_{max} sumažino 48 %, o PPK – 44 %. Silpni CYP3A induktoriai gali būti atsargiai vartojami gydantis BRUKINSA.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Vartojant kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiomis medžiagomis (protonų siurblio inhibitoriais, H₂ receptorių antagonistais), kliniškai reikšmingų zanubrutinibo farmakokinetikos skirtumų nepastebėta.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracija kraujo plazmoje gali pakisti dėl zanubrutinibo

Zanubrutinibas yra silpnas CYP3A ir CYP2C19 induktorius. Kartu vartojant zanubrutinibą gali sumažėti šių substratinių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje.

CYP3A substratai

Kartu vartojant keletą zanubrutinibo dozių, midazolamo (CYP3A substrato) C_{max} sumažėjo 30 %, o AUC – 47 %. Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz., alfentanilį, ciklosporiną, dihidroergotaminą, ergotaminą, fentanilį, pimozidą, kvinidiną, sirolimą ir takrolimą), reikia vartoti atsargiai, nes zanubrutinibas gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją plazmoje.

CYP2C19 substratai

Kartu vartojant keletą zanubrutinibo dozių, omeprazolo (CYP2C19 substrato) C_{max} sumažėjo 20 %, o AUC – 36 %. Siauro terapinio intervalo vaistinius preparatus, kuriuos metabolizuoja CYP2C19 (pvz., S-mefenitoiną), reikia vartoti atsargiai, nes zanubrutinibas gali sumažinti šių vaistinių preparatų ekspoziciją plazmoje.

Kiti CYP substratai

Vartojant kartu su zanubrutinibu, nepastebėta kliniškai reikšmingų S-varfarino (CYP2C9 substrato) farmakokinetikos skirtumų.

Vartojimas kartu su transportavimo substratais / inhibitoriais

Kartu su siauro terapinio intervalo P-gp substratais (pvz., digoksinu) reikia vartoti atsargiai, nes zanubrutinibas gali sumažinti jų koncentraciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir (arba) moterų kontracepcija

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, nėščioms moterims skiriamas BRUKINSA gali pakenkti vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Moterys viso BRUKINSA vartojimo metu ir iki 1 mėnesio po gydymo turi vengti pastoti. Todėl vaisingos moterys privalo naudoti ypač veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo BRUKINSA metu ir iki 1 mėnesio pabaigus gydymą. Kol kas nėra žinoma, ar zanubrutinibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti ir barjerinį metodą. Vaisingoms moterims prieš pradėdant gydymą rekomenduojama atlikti nėštumo testą.

Nėštumas

BRUKINSA negalima vartoti nėštumo metu. Duomenų apie BRUKINSA vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar zanubrutinibas arba jo metabolitai išsiskiria su žmogaus pienu, o neklinikinių tyrimų atlikta nebuvo. Negalima atmesti rizikos žindomiems vaikams. Gydantis BRUKINSA žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Nebuvo pastebėta jokio poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui, tačiau buvo pastebėta spermų morfologinių anomalijų ir padidėjęs vaisiaus praradimas po implantacijos vartojant 300 mg/kg per parą dozę (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

BRUKINSA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Kai kuriems pacientams, vartojantiems BRUKINSA, pasireiškė nuovargis, svaigulys ir astenija. I tai turi būti atsižvelgiama, vertinant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$) buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija[§] (33 %), mėlynės[§] (30 %), neutropenija[§] (28 %), kraujavimas / hematoma[§] (27 %), bėrimas[§] (23 %) ir raumenų ir skeleto skausmas[§] (23 %) (3 lentelė).

Dažniausios 3 arba aukštesnės klasės nepageidaujamos reakcijos ($>5\%$) buvo neutropenija[§] (19 %), plaučių uždegimas[§] (9 %), hipertenzija (7 %) ir trombocitopenija[§] (6 %).

Iš 1 550 zanubrutinibu gydytų pacientų 2,9 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios teko nutraukti gydymą, buvo plaučių uždegimas[§] (1,4 %). Nepageidaujama reakcija, dėl kurios teko sumažinti dozę, pasireiškė 5,7 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo profilis pagrįstas duomenimis, sukauptais iš 1 550 pacientų, sergančių B ląstelių piktybiniais navikais, įskaitant pacientus, sergančius lėtine limfocitine leukemija (N = 938), Valdenštreimo (Waldenstrom) makroglobulinemija (N = 249), mantijos ląstelių limfoma (N = 140), marginalinės zonos limfoma (N = 93), folikulų limfoma (N = 59) ir kitų tipų B ląstelių piktybinėmis ligomis (N = 71), gydytų BRUKINSA klinikiniuose tyrimuose, kurių ekspozicijos trukmės mediana buvo 22,95 mėnesio.

Nepageidaujamos reakcijos pacientams, gydomiems BRUKINSA dėl B ląstelių piktybinių navikų, išvardytos žemiau pagal organų sistemos klases ir dažnio grupes. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos pacientams, sergantiems B ląstelių piktybinėmis ligomis

MedDRA SOC	MedDRA terminai	Visi laipsniai (%)*	3 laipsnis arba didesnis (%)
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažni (33)	2
	Plaučių uždegimas ^{§#}	Labai dažni (18)	9
	Plaučių uždegimas	Labai dažni (12)	7
	Apatinių kvėpavimo takų infekcija	Dažni (5)	<1
	Šlapimo takų infekcija	Labai dažni (12)	2
	Bronchitas	Dažni (4)	<1
	Hepatito B reaktyvacija	Nedažni (<1)	<1
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija [§]	Labai dažni (28)	19
	Febrilinė neutropenija	Dažni (1)	1
	Trombocitopenija [§]	Labai dažni (16)	6
	Anemija [§]	Labai dažni (14)	5
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas [§]	Labai dažni (11)	<1
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas ir plazdėjimas	Dažni (3)	1
Kraujagyslių	Mėlynės [§]	Dažni (30)	<1

sutrikimai	Sumušimas	Labai dažni (18)	0
	Petechijos	Dažni (7)	<1
	Ekchimozė	Dažni (2)	<1
	Purpura	Dažni (5)	<1
	Kraujavimas / hematoma ^{§#}	Labai dažni (27)	3
	Hematurija	Labai dažni (10)	<1
	Kraujavimas iš nosies	Dažni (7)	<1
	Kraujavimas iš virškinimo trakto	Nedažni (<1)	<1
	Hipertenzija [§]	Labai dažni ū13)	7
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažni (19)	<1
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažni (19)	2
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažni (12)	<1
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas [§]	Labai dažni (23)	<1
	Pruritas	Dažni (7)	<1
	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas	Dažnis nežinomas	Nežinoma
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Skeleto, raumenų skausmas [§]	Labai dažni (23)	2
	Artralgija	Labai dažni (13)	<1
	Nugaros skausmas	Labai dažni (10)	<1
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis [§]	Labai dažni (16)	1
	Nuovargis	Labai dažni (12)	1
	Astenija	Dažni (4)	<1
	Periferinė edema	Dažni (7)	<1
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko lizės sindromas ^{§#}	Nedažni (<1)	<1
Tyrimai	Sumažėjęs absoliutusias neutrofilų skaičius ^{†±}	Labai dažni (49)	21
	Sumažėjęs trombocitų skaičius ^{†±}	Labai dažni (36)	7
	Sumažėjęs hemoglobino kiekis ^{†±}	Labai dažni (23)	4

* Laipsniai buvo vertinami remiantis Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminijos kriterijų (NCI-CTCAE) 4.03 versija.† Remiantis laboratoriniais matavimais

± Procentinės dalys apskaičiuotos pagal pacientus, kurių turimi pradinio įvertinimo ir bent vieno vėlesnio įvertinimo duomenys.

§ Apima kelis nepageidaujamų reakcijų terminus

Apima įvykius, kurių baigtis yra mirtina.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Iš 1 550 pacientų, gydytų BRUKINSA, 61,3 % buvo 65-erių metų ar vyresni. 3-io ir aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo šiek tiek didesnis senyviems pacientams, gydytiems zanubrutinibu (60,3 % pacientų, kurių amžius ≥ 64, palyginti su 54,0 % pacientų, jaunesnių nei 65-erių metų). Nepastebėta jokių kliniškai reikšmingų ≥ 65 metų ir jaunesnių pacientų saugumo duomenų skirtumų.

Vaikų populiacija

BRUKINSA saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, nenustatyti.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.*

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio nuo BRUKINSA nėra. Pacientus, kuriems pasireiškė perdozavimo simptomai, reikia atidžiai stebėti ir taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, Brutono tirozinkinazės inhibitoriai, ATC kodas: L01EL03.

Veikimo mechanizmas

Zanubrutinibas yra Brutono tirozinkinazės (BTK) inhibitorius. BTK aktyviojoje vietoje zanubrutinibas sudaro kovalentinį ryšį su cisteino liekana, todėl slopinamas BTK aktyvumas. BTK yra signalinė B ląstelių antigeno receptorių (BCR) ir citokinų receptorių kelių molekulė. B ląstelėse BTK signalizacija suaktyvina kelius, reikalingus B ląstelių proliferacijai, judėjimui, chemotaksiui ir adhezijai.

Farmakodinaminis poveikis

BTK užimtumas PBMC ir limfmazgių biopsijose

Pacientams, turintiems B ląstelių piktybinių auglių, periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse vidutinis pusiausvyrinės BTK užimtumas buvo palaikomas 100 % per 24 valandas, kai bendra dienos dozė buvo 320 mg. Vidutinis pusiausvyrinės BTK užimtumas limfmazgiuose buvo nuo 94 % iki 100 % po rekomenduojamos dozės.

Poveikis QT / QTc intervalui ir širdies elektrofiziologijai

Vartojant rekomenduojamas dozes (320 mg vieną kartą per parą arba 160 mg du kartus per parą), kliniškai reikšmingo poveikio QTc intervalui nebuvo. Suvartojus vienkartinę 1,5 karto didesnę už didžiausią rekomenduojamą dozę (480 mg), zanubrutinibas nepailgino QT intervalo kliniškai reikšmingu laipsniu (t. y. ≥ 10 ms).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Valdenštremo (Waldenstrom) mikroglobulinemija (WM) sergantys pacientai

BRUKINSA saugumas ir veiksmingumas gydant WM buvo vertinami atsitiktinių imčių, atvirame, daugiacentriame tyrime su pacientais, kurie nebuvo vartoję BTK inhibitorių, lyginant zanubrutinibą ir ibrutinibą (tyrimas ASPEN). Reikalavimus atitinkantys pacientai buvo ne jaunesni kaip 18-os metų, kuriems nustatyta klinikinė ir aiški recidyvo / į gydymą nereaguojančios WM histologinė diagnozė, arba anksčiau negydyti pacientai, kai jų gydytojas nusprendė, kad jiems netinkami standartiniai chemoimunoterapijos planai. Pacientai turėjo atitikti bent vieną gydymo kriterijų pagal septintojo

tarptautinio Waldenströmo makroglobulinemijos (IWWM) seminaro bendruosius kriterijus ir turėjo išmatuojamą ligą, apibrėžtą serumo IgM lygiu > 0,5 g/dl. Pacientai su MYD88 mutacija (MYD88^{MUT}) buvo priskirti 1 kohortai (N = 201) ir jiems atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo paskirta 160 mg zanubrutinibo du kartus per parą (A grupė) arba 420 mg ibrutinibo kartą per parą (B grupė) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Tiriamieji, kuriems nustatytas laukinio tipo MYD88 (MYD88^{WT}) atlikus genų sekvenavimą (numatoma, kad jis būdingas maždaug 10 % įtrauktų tiriamųjų), buvo įtraukti į 2 kohortą (N = 28) ir gavo 160 mg zanubrutinibo du kartus per parą trečiojoje, neatsitiktinių imčių, tyrimo grupėje (C grupė).

1 kohortoje (MYD88^{MUT}) amžiaus mediana buvo 70-ies metų (diapazonas nuo 38-erių iki 90-ies metų), o 71 % ir 60 % atitinkamai ibrutinibu ir zanubrutinibu gydytų pacientų buvo >65 metų amžiaus. 33 % zanubrutinibo grupės pacientų ir 22 % ibrutinibo grupės pacientų buvo > 75-erių metų. 67 % buvo vyrai ir 91 % buvo europidų rasės. Tyrimo pradžioje 44 % pacientų ibrutinibo grupėje ir 46 % zanubrutinibo grupėje tarptautinės prognozės įvertinimo sistemos (IPSS) rodiklis buvo aukštas. Šimtas šešiasdešimt keturi pacientai patyrė atkrytį arba jų liga nereagavo į gydymą; ankstesnių gydymo metodų mediana buvo 1 (diapazonas nuo 1 iki 8).

Pagrindinis baigties rodiklis buvo visiško atsako (VA) arba labai gero dalinio atsako (LGDA) dažnis, kurį įvertino nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK), pritaikant atsako kriterijus, atnaujintus šeštojoje IWWM. Antrinės 1 kohortos tiriamosios baigtys yra žymaus atsako dažnumas (ŽAD), atsako trukmė, tyrėjo nustatytas VA ar LGDA dažnis, išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP). Pranašumui pagal pagrindinę vertinamąją baigtį – LGDA arba VA dažnumui – nustatyti reikėjo patikrinti atkritusiųjų / gydymui atsparių analizės aibę, o po to tikrinti NG analizės aibę. Tolesnio stebėjimo mediana buvo 19,4 mėnesio.

Atkritusiųjų / gydymui atsparių pacientų grupėje, ibrutinibo ir zanubrutinibo pogrupiuose LGDA ir VA pasiekė atitinkamai 19,8 % ir 28,9 %. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties rezultatas atkritusiųjų / gydymui atsparių analizės aibėje buvo nereikšmingas (dvipusis p = 0,1160). 4 lentelėje apibendrintas atsakas, kurį pagal atkritusiųjų / gydymui atsparių analizės aibės rezultatus įvertino NPK. Atsakas vartojant zanubrutinibą buvo stebėtas tarp pogrupių, įskaitant MYD88^{WT} pacientus (2 kohorta), kurių LGDA arba VA dažnumas buvo 26,9 %, o ŽAD – 50 %.

4 lentelė. Atsako į ligą pirminė analizė, atlikta nepriklausomo peržiūros komiteto (tyrimas ASPEN)

Atsako kategorija	Atkritę / atsparūs gydymui		NG	
	Ibrutinibas N = 81	Zanubrutinib as N = 83	Ibrutinibas N = 99	Zanubrutinib as N = 102
Tolesnio stebėjimo trukmės mediana, mėnesiai (intervalas)	18,79 (0,5, 30,0)	18,73 (0,4, 28,7)	19,38 (0,5, 31,1)	19,47 (0,4, 31,2)
VA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
LGDA	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
DA	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
LGDA arba VA dažnis, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95 % PI ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Rizikos skirtumas (%) ^b	10,7		10,2	
95 % PI ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
p vertė ^c	0,1160			
ŽAD (DA arba geresnis), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 % PI ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Rizikos skirtumas (%) ^b	-3,5		-0,5	
95 % PI	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Žymaus atsako trukmė				

Atsako kategorija	Atkritę / atsparūs gydymui		NG	
	Ibrutinibas N = 81	Zanubrutinib as N = 83	Ibrutinibas N = 99	Zanubrutinib as N = 102
Dalis be reiškinių, % (95% PI) ^d 18 mėnesių	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Procentai yra pagrįsti N.

^a Dvipusis Clopper-Pearson 95 % pasikliautinis intervalas.

^b Mantel-Haenszel bendras rizikos skirtumas su 95 % pasikliautiniu intervalu, apskaičiuotu naudojant normaliąją aproksimaciją ir Sato standartinę paklaidą, išskaidytą pagal IRT stratifikacijos koeficientus (CXCR4 WT ir UNK sluoksniai yra sujungti) ir amžiaus grupes (≤ 65 ir > 65). Ibrutinibo grupė yra atskaitos grupė.

^c Remiantis CMH tyrimu, suskirstytu pagal IRT stratifikacijos koeficientus (CXCR4 WT ir UNK sluoksniai yra sujungti) ir amžiaus grupes (≤ 65 ir > 65).

^d Dalis be reiškinių apskaičiuota pagal Kaplan-Meier metodą, 95 % PI apskaičiuojant naudojantis Greenwoodo formulę.

Remiantis duomenų fiksavimo data, išlikimo be progresavimo ir be reiškinių dalis, remiantis tyrėjo vertinimu, buvo 77,6 % ir 84,9 % (ibrutinibas palyginus su zanubrutinibu), o apskaičiuotasis bendrasis rizikos faktorius – 0,734 (95 % PI: 0,380, 1,415).

Marginalinės zonos limfoma (MZL) sergantys pacientai

Zanubrutinibo veiksmingumas buvo įvertintas 2 fazės atvirame daugiacentriame vienos grupės tyrime su 68 pacientais, sergančiais MZL, kuriems anksčiau taikyta bent viena terapija anti-CD20 pagrindu. Dvidešimt šešių (38,2 %) pacientų MZL buvo ekstranodalinė, 26 (38,2 %) – nodalinė, 12 (17,6 %) – blužnies, o 4 (6 %) pacientų potipis nebuvo žinomas. Zanubrutinibas buvo vartojamas per burną, 160 mg doze du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. Pacientų amžiaus mediana buvo 70 metų (intervalas – nuo 37 iki 95 metų), ir 53 % pacientų buvo vyrai. Laiko nuo pradinės diagnozės mediana buvo 61,5 mėnesio (intervalas – nuo 2,0 iki 353,6). Anksčiau gydytųjų skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas nuo 1 iki 6); 27,9 % pacientų taikyta 3 arba daugiau sisteminės terapijos kursų; 98,5 % (n = 67) pacientų anksčiau taikyta chemoterapija rituksimabo pagrindu ir 85,3 % (n = 58) pacientų anksčiau gydyta alkilinančiomis medžiagomis; 5,9 % pacientų (n = 4) anksčiau atlikta kamieninių ląstelių transplantacija. Šešiasdešimt trijų (92,6 %) pacientų pradinio įvertinimo funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 arba 1. Dvidešimt dviejų (32,4 %) pacientų liga tyrimo pradžioje buvo atspari gydymui.

Naviko atsakas buvo vertintas pagal 2014 m. Lugano klasifikaciją, o pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis – bendrasis atsako dažnis, kurį vertino Nepriklausomas priežiūros komitetas (NPK).

3 lentelė. MZL sergančių pacientų veiksmingumo rezultatai Nepriklausomo priežiūros komiteto vertinimu

	Tyrimas BGB-3111-214 (N = 66) ^a
BAD (95 % PI)	68 % (55,6; 79,1)
VA	26 %
DA	42 %
AT mediana mėnesiais (95 % PI)	NA (25,0; NA)
AT dalis be reiškinių ^b praėjus 24 mėnesiams, % (95 % PI)	72,9 (54,4; 84,9)
Tyrimo tolesnio stebėjimo laikotarpio mediana (min., maks.) mėnesiais	28,04 (1,64; 32,89)

^a Tyrime BGB-3111-214 veiksmingumo dviem pacientams nebuvo galima įvertinti dėl svarbiausio patvirtinimo, kad MZL transformavosi į difuzinę didelį B ląstelių limfomą.

^b Dalis be reiškinių buvo apskaičiuota Kaplan-Meier metodu, 95 % PI apskaičiuojant naudojantis Greenwood's formulę.

BAD – bendrasis atsako dažnis, VA – visiškas atsakas, DA – dalinis atsakas, AT – atsako trukmė, PI – pasiklojimo intervalas, NA – neįmanoma apskaičiuoti.

Tyrimo BGB-3111-214 laiko iki atsako mediana buvo 2,79 mėnesio (intervalas – nuo 1,7 iki 11,1 mėnesio). Praėjus tyrimo tolesnio stebėjimo medianiniam 28,04 mėnesio laikotarpiui (intervalas nuo 1,64 iki 32,89 mėnesio), atsako trukmės mediana (AT), NPK vertinimu, nebuvo pasiekta (95 % PI, nuo 25,0 mėnesių iki NA) ir buvo įvertinta, kad iš viso 72,9 % (95 % PI, nuo 54,4 iki 84,9) reagavusiųjų turėtų būti be reiškinų praėjus 24 mėnesiams po pradinio atsako.

Bendras stebėtas atsako dažnis buvo panašus visų trijų skirtingų MZL potipių (ekstranodalinio, nodalinio ir blužnies) atveju.

Pacientai, sergantys lėtine limfocitine leukemija

BRUKINSA veiksmingumas LLL sergantiems pacientams buvo įvertintas dviejuose randomizuotuose kontroliuojamuose tyrimuose.

BGB-3111-304 – tarptautinis 3 fazės atvirojo gydymo, randomizuotas tyrimas, skirtas palyginti zanubrutinibą su bendamustinu bei rituksimabu (BR), skiriant anksčiau negydyta LLL sergantiems pacientams

BGB-3111-304 yra randomizuotas daugiacentris atvirojo gydymo veikliuoju preparatu kontroliuojamas 3 fazės tyrimas, skirtas zanubrutinibo monoterapijai ir bendamustino su rituksimabu deriniui, skiriant 479 pacientams, sergantiems anksčiau negydyta LLL be 17p delecijos (del(17p) (A ir B grupės; 1 kohorta). BGB-3111-304 C grupė (2 kohorta) yra daugiacentris vienos grupės zanubrutinibo monoterapijos tyrimas su 110 pacientų, sergančių anksčiau negydyta LLL su centralizuotai patvirtinta 17p delecija [del(17p)].

Į abi kohortas buvo įtraukti 65 metų ir vyresni pacientai, taip pat 18–65 metų pacientai, kuriems nebuvo tinkama chemoimunoterapija fludarabinu, ciklofosfamidu ir rituksimabu (FCR).

Demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos 1 kohortos A grupėje (zanubrutinibo) ir B grupėje (BR) iš esmės buvo subalansuotos. Abiejose grupėse amžiaus mediana buvo 70 metų, šiek tiek didesnė dalis ≥ 75 metų amžiaus pacientų buvo A grupėje (26,1 %), nei B grupėje (22,3 %) ir šiek tiek mažesnė dalis 65–75 metų amžiaus pacientų buvo A grupėje (55,2 %), nei B grupėje (58,4 %). 1 kohortoje 92,7 % pacientų ECOG veiksmingumo būseną pradinio įvertinimo metu buvo 0 arba 1 (93,7 % A grupėje ir 91,6 % B grupėje). 2 kohortoje (C grupė, zanubrutinibo) 87,3 % pacientų ECOG veiksmingumo būseną pradinio įvertinimo metu buvo 0 arba 1.

Demografinės ir pradinio įvertinimo charakteristikos 1 kohortos A grupėje (zanubrutinibo) ir 2 kohortos C grupėje (zanubrutinibo) iš esmės buvo panašios.

1 kohortoje randomizavimas buvo stratifikuojamas pagal amžių (<65 metai arba ≥ 65 metai), Bineto stadiją (C arba A / B), imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamo regiono (IGHV) mutacijos būseną (mutavusi arba nemutavusi) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika, Europa arba Azijos Ramiojo vandenyno regionas). Iš viso 479 pacientai buvo randomizuoti (numatoma gydyti (NG) analizės aibė): 241 – į zanubrutinibo nuolatinės monoterapiją ir 238 – į 6 ciklų gydymą bendamustinu ir rituksimabu (BR).

1 kohortoje A grupės pacientai vartojo 160 mg zanubrutinibo du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo. B grupėje pacientai vartojo 90 mg/m² per parą bendamustino dozę kiekvieno ciklo pirmąsias 2 dienas (6 ciklus) ir 375 mg/m² rituksimabo dozę 1 ciklą bei 500 mg/m² dozę 2–6 ciklus. Kiekvieną gydymo ciklą sudarė maždaug 28 dienos. 2 kohortoje (C grupė) pacientai vartojo 160 mg zanubrutinibo du kartus per parą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

1 kohortos pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), įvertinamas nepriklausomo centrinio priežiūros komiteto (NPK). Antraeilėms vertinamosioms baigtims priskirtas bendrasis atsako dažnis, remiantis NPK įvertinimu.

1 kohortoje IBLP tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 25,0 mėnesio (intervalas: nuo 0,0 iki 41,4). Praėjus 24 mėnesiams IBLP buvo 85,5 % (95 % PI: 80,1; 89,6) zanubrutinibo grupėje ir 69,5 % (95 % PI: 62,4; 75,5) BR grupėje. 2 kohortoje IBLP tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 27,9 mėnesio (intervalas: nuo 1,0 iki 38,8), o IBLP praėjus 24 mėnesiams buvo 88,9 % (95 % PI: 81,3; 93,6). NPK įvertintas BAD 2 kohortoje buvo 90,0 % (95 % PI: 82,8; 94,9). Laiko iki dalinio arba didesnio atsako mediana NPK vertinimu 1 kohortos zanubrutinibo grupėje ir 2 kohortoje atitinkamai buvo 2,89 mėnesio (intervalas: 1,8; 14,2) ir 2,86 mėnesio (intervalas: 1,9; 13,9).

1 kohortos veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje. 1 kohortos abiejų grupių Kaplano ir Mejerio IBLP skirtos kreivės parodytos

1.

6 lentelė. **BGB-3111-304 veiksmingumo rezultatai**Error! No document variable supplied.

	1 kohorta* Pacientai be Del(17p)	
Vertinamoji baigtis.	Zanubrutinibas (N = 241)	Bendamustinas + rituksimabas (N = 238)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo [†]		
Reiškinių skaičius, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Ligos progresavimas, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Mirtis, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediana (95 % PI), mėnesiai ^a	NA (NA; NA)	33,7 (28,1; NA)
Rizikos santykis (95 % PI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P vertė ^c	< 0,0001	
Bendrasis atsako dažnis [†] % (95 % PI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Bendrasis atsako dažnis: VA+VAn+mDA+DA+DA-L, VA – visiškas atsakas, VAn: visiškas atsakas su nevisišku hematopoetiniu atsigavimu, mDA – mazginis dalinis atsakas, DA – dalinis atsakas, DA-L – dalinis atsakas su limfocistoma, PI – pasiklivimo intervalas, NA – neįmanoma apskaičiuoti, IBLP tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 25,0 mėnesio (95 % PI: 24,6; 25,2).

* NG analizės aibė

[†] Įvertino nepriklausomas centrinis peržiūros komitetas.

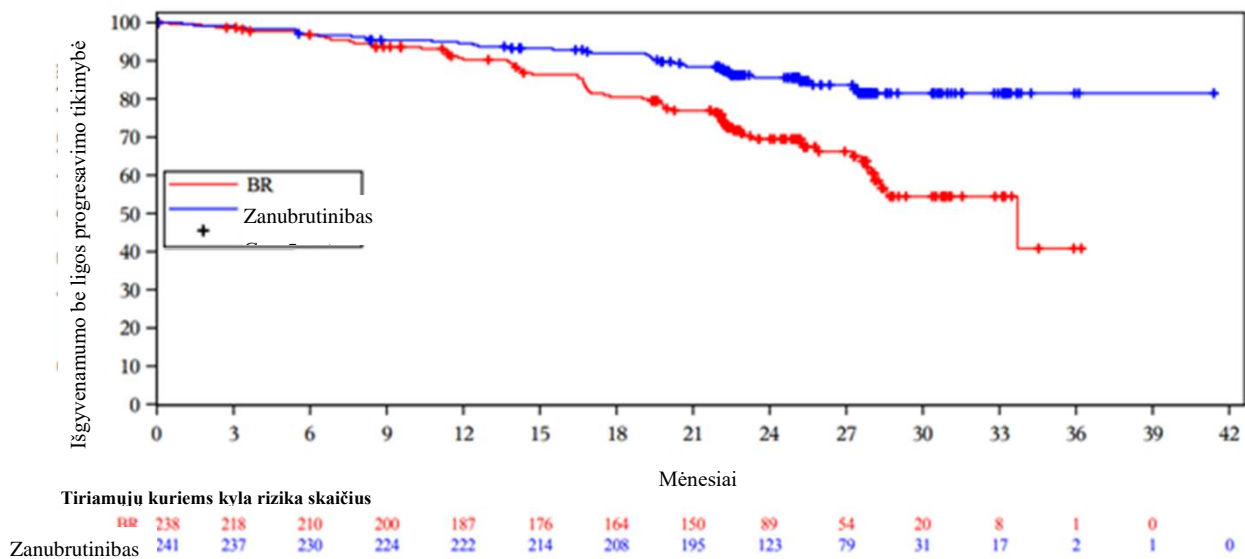
a Remiantis Kaplano ir Mejerio (Kaplan-Meier) apskaičiavimu.

b Remiantis stratifikuotu Kokso (Cox) regresijos modeliu su bendamustinu + rituksimabu kaip atskaitos grupe.

c Remiantis stratifikuotu „log-rank“ testu.

Atlikus atnaujintą *ad hoc* analizę pagal 33,5 mėnesio medianos tolesnio stebėjimo IBLP duomenis, tyrėjo įvertintas IBLP išliko atitinkantis pirminę analizę, kai zanubrutinibo grupės PK buvo 0,33 (95 % PI: nuo 0,22 iki 0,48, aprašomasis P < 0,0001) virš BR grupės. Zanubrutinibo grupėje IBLP mediana nebuvo pasiekta, o BR grupėje buvo 39,2 mėnesio. Praėjus 36 mėnesiams po randomizavimo 83,6 % pacientų, gydytų zanubrutinibu, ir 55,1 %, gydytų BR, buvo vertinti kaip be ligos progresavimo ir gyvi. Pagal 35,8 mėnesio medianos tolesnio stebėjimo duomenis, BI mediana nebuvo pasiekta abiejose grupėse; 36 mėnesio BI dažnio rodiklis buvo 90,9 % (95 % PI: nuo 86,3 iki 94,0) zanubrutinibo grupėje ir 89,5 % (95 % PI: nuo 84,2 iki 93,1) BR grupėje atitinkama.

1 paveikslas. BGB-3111-304 1 kohortos NPK įvertinto IBLP Kaplano ir Mejerio kreivė (NG populiacija)Error! No document variable supplied.



BGB-3111-305 – 3 fazės randomizuotas zanubrutinibo palyginimo su ibrutinibu tyrimas su recidyvavusia / gydymui atsparia (R/GA) LLL sergančiais pacientais

BGB-3111-305 yra randomizuotas daugiacentris atvirasis 3 fazės veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas. Į jį buvo įtraukti 652 pacientai, sergantys recidyvavusia / gydymui atsparia LLL, po bent vieno ankstesnio sisteminio gydymo. Pacientai buvo randomizuoti į 160 mg geriamojo zanubrutinibo du kartus per parą grupę arba 420 mg geriamojo ibrutinibo vieną kartą per parą grupę, vartojant iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo.

Randomizavimas buvo stratifikuojamas pagal amžių (<65 metai arba ≥65 metai), geografinį regioną (Kinija arba ne Kinija), atsparumą gydymui (taip arba ne) ir del(17p)/TP53 mutacijos būseną (yra arba nėra).

Pradinio įvertinimo demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos NG analizės aibės ir pirmųjų 415 randomizuotų pacientų gydymo grupėse buvo iš esmės subalansuoti.

NG analizės aibėje amžiaus mediana buvo 67,0 metai zanubrutinibo grupėje ir 68,0 metai ibrutinibo grupėje. Daugumos pacientų ECOG PS abiejose grupėse buvo 0 arba 1 (97,9 % zanubrutinibo grupėje; 96,0 % ibrutinibo grupėje). Pirmųjų 415 randomizuotų pacientų demografiniai duomenys ir pradinio įvertinimo charakteristikos buvo panašūs. Tiek NG analizės aibėje, tiek pirmųjų 415 randomizuotų pacientų ankstesnių sisteminės terapijos kursų skaičiaus mediana buvo 1,0 zanubrutinibo grupėje (intervalas nuo 1 iki 6) ir 1,0 ibrutinibo grupėje (intervalas nuo 1 iki 8).

Pacientai, anksčiau gydyti BTK inhibitoriumi, nebuvo priimti į tyrimą 305 ir turima nedaug duomenų apie zanubrutinibą po ankstesnio gydymo BCL 2 inhibitoriumi.

Iš visų 652 pacientų 327-iems skirta zanubrutinibo monoterapija ir 325-iems – ibrutinibo monoterapija. Veiksmingumo įvertinimas grindžiamas iš anksto nustatyta NG populiacijos pirmųjų 415 randomizuotų pacientų tarpine analize. Iš jų 207 buvo randomizuoti į zanubrutinibo monoterapiją ir 208 – į ibrutinibo monoterapiją. Veiksmingumo duomenys pateikti 7 lentelėje.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis atsako dažnis (BAD, apibrėžiamas kaip dalinis arba geresnis atsakas).

Atliekant pirmųjų 415 randomizuotų pacientų iš anksto nustatytą BAD tarpinę analizę, zanubrutinibas parodė lygiavertiškumą (vienpusė $p < 0,0001$) ir pranašumą (dvipusė $p = 0,0006$) prieš ibrutinibą pagal protokole nustatytą pagrindinę vertinamąją baigtį – tyrėjo įvertintą BAD. NPK nustatytas atsakas taip pat parodė zanubrutinibo lygiavertiškumą ibrutinibui (vienpusė $p < 0,0001$). Atliekant BAD galutinę analizę, tyrėjo įvertintas BAD ir toliau lieka didesnis (79,5 % palyginti su 71,1 %) zanubrutinibo grupėje nei ibrutinibo grupėje (aprašomoji $p = 0,0133$); NPK nustatytas BAD taip pat buvo reikšmingai didesnis zanubrutinibo grupėje nei ibrutinibo grupėje, rodydamas pranašumą (80,4 % palyginti su 72,9 % atitinkamai; dvipusė $p = 0,0264$).

7 lentelė. BGB-3111-305 veiksmingumo rezultatai (visų 415 randomizuotų pacientų galutinė analizė) pagal tyrėjo (protokole apibrėžtos pagrindinės vertinamosios baigties) ir NPK įvertinimą

Vertinamoji baigtis.	Tyrėjo vertinimu (protokole apibrėžta pagrindinė vertinamoji baigtis)		NPK vertinimu	
	Zanubrutinibas (N = 207)	Ibrutinibas (N = 208)	Zanubrutinibas (N = 207)	Ibrutinibas (N = 208)
Bendrasis atsako dažnis [§] n (%) (95 % PI)	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)
Atsako dažnis ^a (95 % PI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Lygiavertiškumas ^b	Vienpusė p vertė $<0,0001$		Vienpusė p vertė $<0,0001$	
Pranašumas ^c	Dvipusė p vertė $<0,0006$		Dvipusė p vertė $<0,0121$	
Atsako trukmė ^d : 12 mėnesių be reiškinų dažnis % (95 %PI)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

Bendrasis atsako dažnis: VA + VAn + mDA + DA, VA – visiškasis atsakas, VAn: visiškasis atsakas su nevisišku hematopoetiniu atsigavimu, mDA – mazginis dalinis atsakas, DA – dalinis atsakas, PI – pasiklovimo intervalas. Atsako trukmės mediana tyrėjo vertinimu nebuvo pasiekta zanubrutinibo grupėje per galutinę analizę; tyrimo tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 15,31 mėnesio (intervalas: 0,1; 23,1) zanubrutinibo grupėje ir 15,43 mėnesio (intervalas: 0,1; 26,0) ibrutinibo grupėje.

^a BAD lygiavertiškumo hipotezės tikrinimas atliekant tarpinę analizę yra grindžiamas tik pirmaisiais 415 randomizuotų pacientų, kurių vienpusis reikšmingumo lygis yra 0,005.

^a Atsako dažnis – apskaičiuotas bendrasis atsako dažnis zanubrutinibo grupėje, padalytas iš atitinkamo ibrutinibo grupės rodiklio.

^b Stratifikuotas testas pagal nulinio atsako dažnį 0,8558.

^c Stratifikuotas Kochrano, Mantelio ir Henselio (Cochran-Mantel-Haenszel) testas.

^d Kaplano ir Mejerio įvertis.

Laiko iki atsako mediana tyrėjo vertinimu atliekant BAD tarpinę analizę su pirmaisiais 415 randomizuotų pacientų, buvo 5,59 mėnesio (intervalas: 2,7; 14,1) zanubrutinibo grupėje ir 5,65 mėnesio (intervalas: 2,8; 16,7) ibrutinibo grupėje. NPK vertinimo rezultatai buvo atitinkami (5,55 mėnesio ir 5,63 mėnesio atitinkamai zanubrutinibo ir ibrutinibo grupėse). Atliekant visų 652 randomizuotų pacientų BAD galutinę analizę laiko iki atsako mediana liko nepakitusi (5,59 mėnesio bei 5,65 mėnesio tyrėjo vertinimu ir 5,52 mėnesio bei 5,62 mėnesio NPK vertinimu atitinkamai zanubrutinibo ir ibrutinibo grupėse).

Iš pirmųjų 415 randomizuotų pacientų, tarp turėjusių del(17p) mutaciją BAD tyrėjo vertinimu buvo 83,3 % (95 % PI 62,5; 95,3; 20 iš 24 pacientų) zanubrutinibo grupėje ir 53,8 % (95 % PI 33,4; 73,4; 14 iš 26 pacientų) ibrutinibo grupėje. Remiantis NPK įvertinimu, zanubrutinibo grupėje BAD buvo 79,2 % (95 % PI 57,8; 92,9; 19 iš 24 pacientų), o ibrutinibo grupėje – 61,5 % (95 % PI 40,6; 79,8; 16 iš 26 pacientų). Pagal visų 652 randomizuotų pacientų BAD galutinę analizę tyrėjo vertinimu BAD

buvo 86,7 % (95 % PI 73,2; 94,9; 39 iš 45 pacientų, turėjusių del(17p) mutaciją) zanubrutinibo grupėje ir 56,0 % (95 % PI 41,3; 70,0; 28 iš 50 pacientų, turėjusių del(17p) mutaciją) ibrutinibo grupėje. NPK vertinimu BAD buvo 86,7 % (95 % PI 73,2; 94,9; 39 iš 45 pacientų, turėjusių del(17p) mutaciją) zanubrutinibo grupėje ir 64,0 % (95 % PI 49,2; 77,1; 32 iš 50 pacientų, turėjusių del(17p) mutaciją) ibrutinibo grupėje.

Vertinant IBLP, iš visų 652 įtrauktų pacientų, atliekant BAD tarpinę analizę, 12 mėnesių be reiškinių dažnis tyrėjo vertinimu buvo 93,3 % (95 % PI, 89,3; 95,9) zanubrutinibo grupėje ir 83,1 % (95 % PI, 77,3; 87,6) ibrutinibo grupėje; 12 mėnesių be reiškinių dažnis NPK vertinimu buvo 90,4 % (95 % PI, 85,7; 93,6) zanubrutinibo grupėje ir 81,7 % (95 % PI, 75,8; 86,4) ibrutinibo grupėje. Tyrimo tolesnio stebėjimo trukmės medianai esant 24,3 mėnesio (intervalas: 0,1; 34,1) zanubrutinibo grupėje ir 23,8 mėnesio (intervalas: 0,1; 37,0) ibrutinibo grupėje per BAD tarpinę analizę, 24 mėnesių be reiškinių dažnis tyrėjo vertinimu buvo 78,4 % (95 % PI, 72,3; 83,4) zanubrutinibo grupėje ir 63,6 % (95 % PI, 56,5; 69,8) ibrutinibo grupėje, o 24 mėnesių be reiškinių dažnis NPK vertinimu buvo 77,4 % (95 % PI, 71,2; 82,4) zanubrutinibo grupėje ir 65,8 % (95 % PI, 58,9; 71,9) ibrutinibo grupėje.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti BRUKINSA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant limfoplazmacitinę limfomą ir gydant subrendusių B ląstelių neoplazmas (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Didžiausia zanubrutinibo koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas po vaistinio preparato koncentracija plazmoje laikui bėgant kreive (AUC) proporcingai didėja, kai dozė svyruoja nuo 40 mg iki 320 mg (0,13–1 karto didesnė už rekomenduojamą bendrą paros dozę). Pakartotinai vartojant vieną savaitę, pastebėtas ribotas sisteminis zanubrutinibo kaupimasis.

Geometrinis vidutinis (% CV) zanubrutinibo pusiausvyrinis paros AUC yra 2 099 (42 %) ng h/ml, išgėrus 160 mg du kartus per parą, ir 1 917 (59 %) ng h/ml, išgėrus 320 mg kartą per parą. Geometrinė vidutinė (% CV) zanubrutinibo pusiausvyrinė C_{max} yra 299 (56 %) ng/ml, vartojant po 160 mg du kartus per parą, ir 533 (55 %) ng/ml, vartojant po 320 mg vieną kartą per parą.

Absorbcija

Vidutinė zanubrutinibo t_{max} yra 2 valandos. Kliniškai reikšmingų zanubrutinibo AUC ar C_{max} skirtumų nepastebėta sveikiems asmenims suvartojus riebaus maisto (maždaug 1 000 kalorijų ir 50 % viso kalorijų kiekio iš riebalų).

Pasiskirstymas

Geometrinis vidutinis (CV %) zanubrutinibo pasiskirstymo tūris, pasiekus pusiausvyrinę būseną, galinėje fazėje (V_z / F) buvo 522 l (71 %). Zanubrutinibas prie plazmos baltymų jungiasi maždaug 94 %, o kraujo ir plazmos santykis – 0,7–0,8.

Metabolizmas

Zanubrutinibą daugiausia metabolizuoja citochromas P450(CYP)3A.

Eliminacija

Vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) po zanubrutinibo vienkartinės peroralinės 160 mg arba 320 mg dozės išgėrimo yra maždaug 2–4 valandos. Tariamasis peroralinis zanubrutinibo klirenso (CL / F) geometrinis vidurkis (% CV) galinės fazės metu buvo 128 (61 %) l/h. Sveikiems asmenims išgėrus vienkartinę 320 mg zanubrutinibo dozę, pažymėtą radioaktyviuoju izotopu, maždaug 87 % dozės buvo išmatose (38 % nepakitusi) ir 8 % šlapime (mažiau nei 1 % nepakitusi).

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos FK analize, amžius (nuo 19-os iki 90-ies metų, vidutinis amžius 65±12,5) kliniškai reikšmingo poveikio zanubrutinibo farmakokinetikai neturėjo (N = 1 291).

Vaikų populiacija

Jaunesnių nei 18-os metų pacientų zanubrutinibo farmakokinetiniai tyrimai neatlikti.

Lytis

Remiantis populiacijos FK analize, lytis (872 vyrai ir 419 moterų) kliniškai reikšmingo poveikio zanubrutinibo farmakokinetikai neturėjo.

Rasė

Remiantis populiacijos FK analize, rasė (964 baltieji, 237 azijiečiai, 30 juodaodžių ir 25 priskirti kitiems) kliniškai reikšmingo poveikio zanubrutinibo farmakokinetikai neturėjo.

Kūno svoris

Remiantis populiacijos FK analize, kūno svoris (nuo 36 iki 149 kg, vidutinis svoris – 76,5±16,9) kliniškai reikšmingo poveikio zanubrutinibo farmakokinetikai neturėjo (N = 1 291).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zanubrutinibas pašalinamas per inkstus minimaliai. Remiantis populiacijos FK analize, nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [CrCl] ≥ 30 ml/min., apskaičiuotas pagal Cockcroft-Gault lygtį) neturėjo įtakos zanubrutinibo ekspozicijai. Analizė buvo atlikta pagal 362 pacientų su normalia inkstų funkcija, 523 pacientų su nedideliu inkstų veiklos sutrikimu, 303 pacientų su vidutiniu inkstų veiklos sutrikimu, 11 pacientų su sunkiu inkstų veiklos sutrikimu ir vieno su PSIL rezultatus. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo (CrCl < 30 ml/min.) ir dializės poveikis zanubrutinibo farmakokinetikai nežinomas.

Kepenų veiklos sutrikimas

Bendras zanubrutinibo AUC padidėjo 11 % asmenims, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh), 21 % – asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), ir 60 %, esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui (C klasė pagal Child-Pugh), palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Nesurišto zanubrutinibo AUC padidėjo 23 % asmenims, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh), 43 % – asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), ir 194 %, esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui (C klasė pagal Child-Pugh), palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Stebėta reikšminga Child-Pugh įvertinio, pradinio įvertinimo serumo albumino, pradinio įvertinimo serumo bilirubino ir pradinio įvertinimo protrombino trukmės su nesurišto zanubrutinibo PPK tarpusavio koreliacija.

In vitro tyrimai

CYP fermentai

Zanubrutinibas yra silpnas CYP2B6 ir CYP2C8 induktorius. Zanubrutinibas nėra CYP1A2 induktorius.

Vartojimas kartu su transportavimo substratais / inhibitoriais

Tikėtina, kad zanubrutinibas yra P-gp substratas. Zanubrutinibas nėra OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 ar OATP1B3 substratas ar inhibitorius.

Farmakodinaminė sąveika

Tyrimas *in vitro* parodė, kad galima zanubrutinibo ir rituksimabo farmakodinaminė sąveika yra silpna ir zanubrutinibas neturėtų slopinti anti-CD20 antikūnų sukeltą nuo antikūnų priklausancio ląstelių citotoksiškumą (NAPLC) efekto.

In vitro, ex vivo ir tyrimai su gyvūnais parodė, kad zanubrutinibas neturėjo jokio poveikio arba tik minimalų poveikį trombocitų aktyvinimui, glikoproteino ekspresijai ir trombu susidarymui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendrasis toksiškumas

Bendrieji zanubrutinibo toksikologiniai profiliai buvo sudaryti oraliniu būdu iki 6 mėnesių tiriant Sprague-Dawley rūšies žiurkes ir iki 9 mėnesių tiriant biglių veislės šunis.

Kartotinių dozių tyrimų su žiurkėmis metu iki 6 mėnesių gydymo buvo pastebėtas su tyrimais susijęs mirtingumas, kai buvo vartojama 1000 mg/kg kūno svorio per parą (81x klinikinio PPK), o histopatologiniai duomenys buvo nustatyti virškinimo trakte. Kiti radiniai daugiausia buvo pastebėti kasoje (atrofija, fibroplazija, kraujavimas ir (arba) uždegiminė ląstelių infiltracija) vartojant ≥ 30 mg/kg per parą (3 x klinikinio PPK), odoje aplink nosį / burną / akis (uždegiminė ląstelių infiltracija, erozija / opa) nuo 300 mg/kg per parą (16x klinikinio PPK) ir plaučiuose (makrofagų buvimas alveolėse), skiriant 300 mg/kg per parą dozę. Visi šie duomenys buvo visiškai arba iš dalies pakeisti po 6 savaičių atsigavimo, išskyrus radinius kasoje, kurie nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais.

Atliekant šunų kartotinių dozių tyrimus iki 9 mėnesių trukmės, su tiriamuoju preparatu susiję radiniai daugiausia buvo pastebėti virškinimo trakte (minkštos/vandeningos/gleivėtos išmatos), odoje (išbėrimas, paraudimas ir sustorėjimas/pleiskanojimas), taip pat mezenteriniuose, apatinio žandikaulio ir su žarnynu susijusiuose limfmazgiuose ir blužnyje (limfoidinio audinio išsikvojimas arba eritrofagocitozė), vartojant dozes nuo 10 mg/kg per parą (3 x klinikinio PPK) iki 100 mg/kg per parą (18 x klinikinio PPK). Po 6 savaičių atsigavimo visi šie radiniai visiškai arba iš dalies išnyko.

Kancerogeniškumas / genotoksiškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su zanubrutinibu neatlikta.

Zanubrutinibas nebuvo mutageniškas atliekant bakterijų mutageniškumo (Ames) tyrimą, nebuvo klastogeninis atliekant chromosomų aberacijos tyrimą žinduolių (CHO) ląstelėse, taip pat nebuvo klastogeninis atliekant žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą *in vivo*.

Toksiškumas vystymuisi ir reprodukcijai

Su žiurkėmis buvo atliktas kombinuotas patinų ir patelių vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimas, duodant 30, 100 ir 300 mg/kg oralines zanubrutinibo dozes per parą. Nebuvo pastabėta poveikio patinų arba patelių vaisingumui, tačiau esant didesnei tirtai dozei buvo pastebėta morfologinių spermų defektų ir dažnesni po implantacijos prarandamo vaisiaus atvejai. 100 mg/kg per parą dozė yra maždaug 13 kartų didesnė, nei žmogaus terapinis poveikis.

Embriono ir vaisiaus vystymosi toksiškumo tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais.

Zanubrutinibas nėščioms žiurkėms organogenezės laikotarpiu buvo skiriamas peroraliai 30, 75 ir 150 mg/kg per parą dozėmis. Nepasireiškiant toksiškumui motinai, visų dozių atvejais buvo pastebėta širdies formavimosi anomalijų (2 ar 3 kamerų širdžių, kurių dažnis 0,3–1,5 %). 30 mg/kg per parą dozė yra maždaug 5 kartus didesnė už žmogaus terapinę ekspoziciją (AUC).

Kai organogenezės metu zanubrutinibas buvo skiriamas 30, 70 ir 150 mg/kg per parą dozėmis nėščioms triušėms, skiriant didžiausią dozę buvo stebėta vaisiaus praradimo po implantacijos atvejų. 150 mg/kg dozė yra maždaug 25 kartus didesnė už žmogaus terapinę ekspoziciją ir buvo susijusi su toksiškumu motinai.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi toksiškumo tyrimuose žiurkėms buvo skiriama peroralinė 30, 75 ir 150 mg/kg per parą zanubrutinibo dozė nuo implantacijos iki nujunkymo. Vidutinės ir didelės dozės grupių palikuonims buvo sumažėjęs kūno svoris prieš nujunkant, o visoms dozių grupėms pasireiškė nepageidaujami regėjimo rezultatai (pvz., katarakta, išsikišusi akis). 30 mg/kg per parą dozė yra maždaug 5 kartus didesnė už žmogaus terapinę ekspoziciją.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio laurilsulfatas (E487)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašalas

Šelako glazūra (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 120 kietųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija
Tel.: +353 1 566 7660
El. paštas: bg.ireland@beigene.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1576/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2021 m. lapkričio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Vaistinio preparato spausdintame pakuotės lapelyje turi būti nurodytas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): Tam, kad papildomai patvirtinti zanubrutinibo veiksmingumą ir saugumą gydant A/GA MZL sergančius pacientus, registruotojas pateiks poregistracinio veiksmingumo tyrimo (PVT) galutinę ataskaitą: Tyrimas BGB-3111-308 – pasaulinis daugiacentris 3 fazės atvirojo gydymo randomizuotas zanubrutinibo su rituksimabu palyginimo su lenalidomidu su rituksimabu tyrimas su pacientais, sergančiais recidyvavusia / gydymui atsparia marginalinės zonos limfoma (NCT05100862).	Iki 2028 m. 4 ketv.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

BRUKINSA 80 mg kietosios kapsulės.
zanubrutinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg zanubrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Airija
Tel.: +353 1 566 7660
El. paštas: bg.ireland@beigene.com

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1576/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

BRUKINSA

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

BRUKINSA 80 mg kietosios kapsulės
zanubrutinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg zanubrutinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietosios kapsulės
120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1576/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

BRUKINSA 80 mg kietosios kapsulės zanubrutinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra BRUKINSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant BRUKINSA
3. Kaip vartoti BRUKINSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BRUKINSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra BRUKINSA ir kam jis vartojamas

BRUKINSA yra priešvėžinis vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos zanubrutinibo. Jis priklauso baltymų kinazės inhibitoriais vadinamų vaistų grupei. Šis vaistas veikia blokuodamas Brutono tirozino kinazę – baltymą organizme, padedantį vėžio ląstelėms augti ir išgyventi. Blokuodamas šį baltymą, BRUKINSA sumažina vėžio ląstelių skaičių ir sulėtina vėžio progresavimą.

BRUKINSA vartojamas Waldenströmo makroglobulinemijai (dar vadinamai limfoplazmacitine limfoma) gydyti – tai vėžio rūšis, pažeidžianti baltuosius kraujo kūnelius, vadinamus B limfocitais, kurie gamina per daug baltymo, vadinamo IgM.

Šis vaistas vartojamas, kai liga atsinaujina, gydymas neveiksmingas arba pacientams, kuriems chemoterapija neįmanoma kartu su antikūnais.

BRUKINSA taip pat vartojamas marginalinės zonos limfomai gydyti. Tai yra vėžio tipas, kuris taip pat paveikia B limfocitus arba B ląsteles. Sergant marginalinės zonos limfoma nenormalios B ląstelės dauginasi per sparčiai ir gyvuoja per ilgai. Tai gali sukelti organų, atliekančių natūralią organizmo gynybinę funkciją, pvz., limfmazgio ir blužnies, padidėjimą. Nenormalios B ląstelės gali paveikti ir kitus įvairius organus, pvz., skrandį, seilių liauką, skydliaukę, akis, plaučius, kaulų čiulpus ir kraują. Pacientams gali pasireikšti karščiavimas, svorio netekimas, nuovargis ir naktinis prakaitavimas, tačiau ir simptomai, priklausantys nuo limfomos atsiradimo vietos. Šis vaistas vartojamas ligai pasikartojus arba gydymui nesukėlus poveikio.

BRUKINSA taip pat vartojama gydyti lėtinę limfocitinę leukemiją (LLL) – kitos rūšies vėžį, veikiantį B ląsteles ir apimantį limfmazgius. Šis vaistas vartojamas pacientams, kurių LLL anksčiau nebuvo gydyta arba kai liga pasikartojė arba nereagavo į ankstesnį gydymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant BRUKINSA

BRUKINSA vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija zanubrutinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti arba vartodami BRUKINSA:

- jeigu kada nors turėjote neįprastą kraujosruvų ar kraujavimų arba vartojate vaistų ar papildų, kurie padidina kraujavimo riziką (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir BRUKINSA**“). Jei neseniai Jums buvo atlikta operacija ar planuojama ją atlikti, gydytojas gali paprašyti trumpam (3-7 dienoms) nutraukti BRUKINSA vartojimą prieš operaciją ir po operacijos ar dantų procedūros;
- jeigu Jums yra arba anksčiau buvo nustatytas nereguliarus širdies ritmas ar sunkus širdies nepakankamumas, arba jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių reiškinių: dusulys, silpnumas, galvos svaigimas, galvos svaigimas, alpimas ar apalpinimas, krūtinės skausmas ar kojų tinimas;
- jeigu Jums kada nors buvo pranešta, kad turite padidėjusią infekcijų riziką. Gydomi BRUKINSA galite patirti virusines, bakterines arba grybelines infekcijas su šiais galimais simptomais: karščiavimu, šaltkrėčiu, silpnumu, sumišimu, kūno skausmais, šalčio arba gripo simptomais, nuovargio jausmu arba dusulio pojūčiu, odos arba akių pageltimu (gelta);
- jeigu Jūs kada nors sirgote ar galbūt sergate hepatitu B. Taip yra todėl, kad BRUKINSA gali vėl suaktyvinti hepatitą B. Prieš pradėdamas gydymą, pacientą gydytojas atidžiai patikrins, ar nėra šios infekcijos požymių;
- jeigu Jūsų kepenų ar inkstų veikla sutrikusi;
- jeigu neseniai buvo atlikta operacija, ypač jei tai gali paveikti maisto ar vaistų pasisavinimą iš skrandžio ar virškinimo trakto;
- jeigu neseniai buvo sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, su infekcija kovojančių ląstelių arba trombocitų skaičius kraujyje;
- jeigu anksčiau sirgote kitomis karcinomomis, įskaitant odos vėžį (pvz., bazalioma ar plokščiųjų ląstelių karcinoma). Prašome naudoti apsaugą nuo saulės.

Jei Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to nesate tikri), prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju.

Testai ir patikrinimai prieš gydymą ir jo metu

Laboratoriniai tyrimai gali parodyti limfocitozę – padidėjusį leukocitų (limfocitų) skaičių kraujyje per pirmąsias gydymo savaites. To tikimasi ir tai gali trukti keletą mėnesių. Tai nebūtinai reiškia, kad Jūsų kraujo vėžys progresuoja. Prieš gydymą ir jo metu gydytojas patikrins Jūsų kraujo tyrimo rodiklius; retais atvejais gydytojas gali skirti kitą vaistą. Pasitarkite su gydytoju, ką reiškia Jūsų tyrimo rezultatai.

Naviko lizės sindromas (NLS). Gydant vėžį, o kartais net be gydymo, yra pasitaikę neįprasto cheminių medžiagų lygio kraujyje atvejų dėl spartaus vėžio ląstelių irimo. Tai gali pakeisti inkstų funkciją, sukelti nenormalų širdies ritmą arba traukulius. Gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas gali atlikti kraujo tyrimus patikrinti dėl NLS.

Vaikams ir paaugliams

BRUKINSA negalima vartoti vaikams ir paaugliams, nes mažai tikėtina, kad jis bus veiksmingas.

Kiti vaistai ir BRUKINSA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai apima ir vaistus, įsigytus be recepto, augalinius preparatus bei maisto papildus. Tai yra dėl to, kad BRUKINSA gali paveikti kitų vaistų veikimą. Taip pat kiti vaistai gali paveikti BRUKINSA veikimą.

BRUKINSA gali paskatinti kraujavimą. Tai reiškia, kad turite pasakyti gydytojui, jei vartojate kitų vaistų, kurie padidina kraujavimo riziką. Tai apima tokius vaistus:

- acetilsalicilo rūgštį (aspiriną) ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), tokius kaip ibuprofenas ir naproksenas;
- antikoaguliantus, tokius kaip varfarinas, heparinas ir kiti vaistai nuo kraujo krešulių;
- papildus, kurie gali padidinti kraujavimo riziką, tokius kaip žuvų taukai, vitaminas E ar linų sėmenys.

Jei Jums yra kuri nors iš anksčiau nurodytų būklių (arba dėl to nesate tikri), prieš vartojant BRUKINSA pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju.

Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kuriuos nors iš toliau nurodytų vaistų – BRUKINSA arba kitų vaistų poveikis gali pakisti, jeigu BRUKINSA vartosite kartu su bet kuriais iš šių vaistų:

- antibiotikais bakterinėms infekcijoms gydyti – ciprofloksacinu, klaritromicinu, eritromicinu, nafcilinu arba rifampicinu
- vaistais nuo grybelinių infekcijų – flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu
- vaistais nuo ŽIV infekcijos – efavirenzu, etravirinu, indinaviru, lopinaviru, ritonaviru, telapreviru
- vaistu nuo chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo – aprepitantu
- vaistais nuo depresijos – fluvoksaminu, jonažole
- vaistu, vadinamu kinazės inhibitoriumi, skirtu kitiems vėžiams gydyti – imatinibu
- vaistais nuo aukšto kraujospūdžio arba krūtinės skausmo – bosentanu, diltiazemu, verapamiliumi
- vaistais nuo širdies / antiaritmikais – digoksinu, dronedaronu, kvinidinu
- vaistais nuo traukulių, skirtais epilepsijai arba skausmingai veido būklei, vadinamai trigeminaline neuralgija, gydyti – karbamazepinu, mefenitoinu, fenitoinu
- vaistais nuo migrenos ir klasterinių galvos skausmų – dihidroergotaminu, ergotaminu
- vaistu nuo ypatingo mieguistumo ir kitų miego negalavimų – modafiniliu
- vaistu nuo psichozės ir Tureto sutrikimo – pimozidu
- neįautros vaistais – alfentaniliu, fentaniliu
- imunitetą slopinančiais preparatais – ciklosporinu, sirolimuzu, takrolimuzu

BRUKINSA su maistu

Maždaug BRUKINSA vartojimo metu reikia atsargiai vartoti greipfrutus arba Sevilijos apelsinus (karčiuosius apelsinus), nes jie gali padidinti BRUKINSA kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei vartojate šį vaistą, imkitės priemonių nėštumui išvengti. BRUKINSA negalima vartoti nėštumo metu. Nežinoma, ar BRUKINSA pakenks negimusiam kūdikiui.

Vaisingos moterys privalo naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BRUKINSA metu ir bent vieną mėnesį po gydymo. Kartu su hormoniniais kontraceptikais, tokiais kaip kontraceptinės tabletės ar įtaisai, reikia naudoti ir barjerinį kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvus).

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastojate.
- Šio vaisto vartojimo metu žindyti negalima. BRUKINSA gali patekti į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami BRUKINSA galite jaustis pavargę, dėl to gali sutrikti Jūsų gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus.

BRUKINSA sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje BRUKINSA dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti BRUKINSA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 320 mg per parą (4 kapsulės) arba 4 kapsules vieną kartą per parą, arba 2 kapsulės ryte ir 2 kapsulės vakare.

Gydytojas gali pakoreguoti dozę.

Išgerkite kapsules su stikline vandens su maistu arba tarp valgių.

Kapsules gerkite kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

BRUKINSA geriausiai veikia nurijus visą kapsulę, todėl nurykite visas kapsules. Jų neatidarykite, nenulaužkite ir nekratykite.

Ką daryti pavartojus per didelę BRUKINSA dozę?

Pavartoję per didelę BRUKINSA dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kartu su savimi pasiimkite kapsulių pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti BRUKINSA

Jei praleidžiate dozę, suvartokite ją kitą suplanuotą laiką, o kitą dieną grįžkite prie įprasto grafiko. Jeigu BRUKINSA vartojate kartą per parą, kitą dozę suvartokite sekančią dieną. Jeigu vaistą vartojate du kartus per parą – ryte ir vakare – ir pamirštate suvartoti ryte, kitą dozę suvartokite vakare. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę. Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja, kada išgerti kitą dozę.

Nustojus vartoti BRUKINSA

Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent Jums liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti BRUKINSA ir nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių:

niežintis, nelygus išbėrimas, sunkus kvėpavimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas – galbūt Jums pasireiškė alerginė reakcija į vaistą.

Pasakykite gydytojui nedelsdami, jeigu pastebite bet kurį iš šių nepageidaujamų reiškinių.

Labai dažni (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- karščiavimas, šaltkrėtis, kūno skausmai, nuovargio pojūtis, peršalimo ar gripo simptomai, dusulys, dažnas ir skausmingas šlapinimasis – tai gali būti infekcijos (virusinės, bakterinės ar grybelinės) požymiai. Tai gali būti nosies, sinusų ar gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija), plaučių uždegimas ar šlapimo takų infekcija;
- galvos svaigimas;
- kosulys;
- kraujosruvos ar padidėjęs kraujosruvų polinkis;
- sumušimai;
- kraujavimas;
- kraujas šlapime;
- viduriavimas; gydytojui gali tekti skirti skysčių ir druskos pakaitalą ar kitą vaistą;
- vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimas;

- raumenų ir kaulų skausmas;
- nuovargis;
- aukštas kraujospūdis;
- kraujo tyrimų rezultatai, rodantys kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą. Gydydamas BRUKINSA, gydytojas turėtų atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kraujo ląstelių skaičių.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaučių infekcija (apatinių kvėpavimo takų infekcija);
- hepatito B atsinaujinimas (jei sirgote hepatitu B, jis gali atsinaujinti);
- mažos kraujavimo dėmės po oda;
- kraujavimas iš nosies;
- pagreitėjęs širdies ritmas, sutrikęs širdies plakimas, silpnas ar netolygus pulsas, galvos svaigimas, dusulys, diskomfortas krūtinėje (širdies ritmo sutrikimų simptomai).
- silpnumas;
- odos niežėjimas;
- rankų, kulkšnių arba pėdų tinimas;
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis su karščiavimu (febrilinė neutropenija).

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- kraujavimas iš žarnyno (kraujas išmatose);
- gydant vėžį, o kartais net be gydymo, yra pasitaikę neįprasto cheminių medžiagų lygio kraujyje atvejų dėl spartaus vėžio ląstelių irimo (naviko lizės sindromas).

Dažnis nežinomas:

- Odos paraudimas ir lupimasis dideliame kūno plote, kuris gali niežėti ar būti skausmingas (generalizuotas eksfoliacinis dermatitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti BRUKINSA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

BRUKINSA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zanubrutinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg zanubrutinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - kapsulės turinys: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas (E487), bevandenis koloidinis silicio oksidas, magnio stearatas (žr. 2 skyrių „BRUKINSA sudėtyje yra natrio“);
 - kapsulės apvalkalas: želatina ir titano dioksidas (E171);
 - spausdinimo rašalas: šelako glazūra (E904), juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis (E1520).

BRUKINSA išvaizda ir kiekis pakuotėje

BRUKINSA yra balta arba beveik balta kietoji kapsulė, vienoje pusėje juodu rašalu pažymėta „ZANU 80“. Kapsulės yra tiekiamos plastikiniame buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 120 kietųjų kapsulių.

Registruotojas

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Airija
Tel.: +353 1 566 7660
El. paštas: bg.ireland@beigene.com

Gamintojas

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) zanubrutinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į savanoriškų pranešimų apie generalizuotą eksfoliacinį dermatitą duomenis, įskaitant vieną atvejį, glaudžiai susijusį laiko atžvilgiu, į pagerėjimą nutraukus vartojimą ir (arba) pablogėjimą pratęsus vartojimą, PRAC laiko, kad priežastinis zanubrutinibo ir bendrojo eksfoliacinio dermatito ryšys yra bent pagrįstai galimas. PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zanubrutinibo, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į duomenis apie febrilinę neutropeniją iš klinikinių tyrimų, PRAC laiko, kad priežastinis zanubrutinibo ir febrilinės neutropenijos ryšys yra bent pagrįstai galimas. PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra zanubrutinibo, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

CHMP pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl zanubrutinibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra zanubrutinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.