

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BRUKINSA 80 mg cietās kapsulas

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 80 mg zanubrutiniba (*Zanubrutinib*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Balta vai gandrīz balta, necaurspīdīga, cietā kapsula, 22 mm gara, ar uzrakstu „ZANU 80” ar melnu tinti.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

BRUKINSA kā monoterapija ir paredzēts pieaugušu pacientu ar Valdenstrēma (*Waldenström*) makroglobulinēmiju (WM) ārstēšanai, kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju, vai pirmās kārtas ārstēšanai pacientiem, kuri nav piemēroti ķīmijterapijai.

BRUKINSA kā monoterapija ir paredzēts pieaugušu pacientu ar marginālās zonas limfomu (MZL) ārstēšanai, kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju anti-CD20 saturošu terapiju.

BRUKINSA kā monoterapija ir paredzēts pieaugušu pacientu ar hronisku limfocitāri leikēmiju (*chronic lymphocytic leukemia, CLL*) ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar šīm zālēm ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

#### Devas

Ieteicamā zanubrutiniba kopējā dienas deva ir 320 mg. Dienas devu var lietot vai nu vienreiz dienā (četras 80 mg kapsulas), vai 160 mg devā divreiz dienā (divas 80 mg kapsulas). Ārstēšana ar BRUKINSA jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

#### Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Ieteicamās zanubrutiniba devas pielāgošanas 3. pakāpes vai smagākām blakusparādībām ir sniegtas 1. tabulā.

**1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā**

| <b>Nevēlamā blakusparādība</b>  | <b>Nevēlamās blakusparādības rašanās</b> | <b>Devas pielāgošana (sākuma deva: 320 mg vienreiz dienā vai 160 mg divreiz dienā)</b>   |
|---|--|--|
| ≥3. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte<br><br>3. pakāpes febrila neitropēnija<br><br>3. pakāpes trombocitopēnija ar ievērojamu asiņošanu<br><br>4. pakāpes neitropēnija (ilgst > 10 secīgas dienas)<br><br>4. pakāpes trombocitopēnija (ilgst > 10 secīgas dienas) | Pirmo reizi                              | Uz laiku pārtraukt BRUKINSA lietošanu<br>Kad toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējai vērtībai: atsākt lietot 320 mg vienreiz dienā vai 160 mg divreiz dienā |
|   | Otro reizi                               | Uz laiku pārtraukt BRUKINSA lietošanu<br>Kad toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējai vērtībai: atsākt lietot 160 mg vienreiz dienā vai 80 mg divreiz dienā  |
|   | Trešo reizi                              | Uz laiku pārtraukt BRUKINSA lietošanu<br>Kad toksicitāte ir samazinājusies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākotnējai vērtībai: atsākt lietot 80 mg vienreiz dienā                           |
|   | Ceturto reizi                            | Pārtraukt BRUKINSA lietošanu   |

Asimptomātiska limfocitoze nav jāuzskata par nevēlamu blakusparādību, un šiem pacientiem jāturpina lietot BRUKINSA.

*Devas izmaiņas vienlaicīgai terapijai*

Devas pielāgošana lietošanai vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem vai inducētājiem (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu):

**2. tabula. Ieteicamās devas izmaiņas, lietojot vienlaicīgi ar citām zālēm**

| <b>CYP3A</b> | <b>Vienlaikus lietotās zāles</b>  | <b>Ieteicamā deva</b>  |
|--------------|---|--|
| Inhibīcija   | Spēcīgs CYP3A inhibitors (piemēram, posakonazols, vorikonazols, ketokonazols, itraconazols, klaritromicīns, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs)                            | 80 mg vienreiz dienā   |
|              | Mērens CYP3A inhibitors (piemēram, eritromicīns, ciprofloksacīns, diltiazems, dronedarons, flukonazols, verapamils, aprepitants, imatinibs, greipfrūtu sula, rūgtie apelsīni)           | 80 mg divreiz dienā  |
| Indukcija    | Spēcīgs CYP3A inducētājs (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, rifampīns, asinszāle)<br><br>Mērens CYP3A inducētājs (piemēram, bozentāns, efavirenzs, etravirīns, modafinils, nafcilīns) | Izvairīties no vienlaicīgas lietošanas; apsvērt alternatīvus līdzekļus ar mazāku CYP3A indukciju |

Izlaista deva

Nedrīkst lietot divkārtu devu, lai kompensētu izlaisto devu. Ja deva netiek lietota paredzētajā laikā, nākamā deva jālieto pēc parastā grafika.

Īpašas pacientu grupas*Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  g. v.) deva nav īpaši jāpielāgo.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min, aprēķināts pēc Kokrofta-Golta formulas) devas pielāgošana nav ieteicama. Dati par pacientiem ar smagu nieru mazspēju un nieru slimību beigu stadijā ( $n = 12$ ) ir ierobežoti. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) vai dialīzi jāuzrauga attiecībā uz nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh*) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tika ārstēti BRUKINSA klīniskajos pētījumos. Ieteicamā BRUKINSA deva pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) ir 80 mg iekšķīgi divreiz dienā. BRUKINSA drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav novērtēts. Rūpīgi novērojiet šos pacientus attiecībā uz BRUKINSA nevēlamajām blakusparādībām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

BRUKINSA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

BRUKINSA ir iekšķīgai lietošanai. Cietās kapsulas var lietot ar ēdienu vai bez tā. Pacientiem jāiesaka norīt kapsulas veselas un uzdzert ūdeni, un neatvērt, nepārlauzt un nesakošļāt kapsulas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Asiņošana

Pacientiem, kas ārstēti ar BRUKINSA monoterapiju, novēroti smagi un letāli asiņošanas gadījumi. Pacientiem ziņots par 3. vai augstākas pakāpes asiņošanas gadījumiem, ieskaitot intrakraniālu un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, hematūriju un hemotoraksu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jebkuras pakāpes asiņošanas gadījumi, ieskaitot purpuru un petehijas, radās pacientiem ar ļaundabīgiem hematoloģiskiem audzējiem. Asiņošanas notikumu mehānisms nav labi saprotams.

BRUKINSA var palielināt asiņošanas risku pacientiem, kuri saņem antiagregantu vai antikoagulantu terapiju, un pacienti jāuzrauga, vai nav asiņošanas pazīmju. Var būt nepieciešama devas pielāgošana 3. vai augstākas pakāpes nevēlamām blakusparādībām atbilstoši norādījumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Varfarīnu vai citus K vitamīna antagonistus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar BRUKINSA. Jāuzrauga, vai pacientiem nav asiņošanas pazīmju un simptomu, un jākontrolē pilna asins aina. Jāapsver antikoagulantu vai antiagregantu terapijas risku un ieguvumu attiecībā, ja to lieto vienlaicīgi ar BRUKINSA.

#### Infekcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar BRUKINSA monoterapiju, ir bijušas letālas un ne letālas infekcijas (ieskaitot baktēriju, vīrusu, sēnīšu infekcijas vai sepsi) un oportūnistiskas infekcijas (piemēram, herpes vīrusa, kriptokoku, *aspergillus* un *pneumocystis jiroveci* infekcijas). Šiem pacientiem radās 3. vai augstākas pakāpes infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visbiežākā 3. vai augstākas pakāpes infekcija bija pneimonija. Ir radušās infekcijas B hepatīta vīrusa (HBV) reaktivācijas dēļ. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar BRUKINSA jānosaka pacienta HBV statuss. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem, kuriem ir pozitīvs HBV tests vai kuriem ir pozitīva B hepatīta seroloģija, ieteicams konsultēties ar aknu slimību

ekspertu. Pacienti jāuzrauga un jāpārvalda saskaņā ar medicīniskajiem standartiem, lai novērstu B hepatīta reaktivāciju. Pacienti, kuriem ir paaugstināts infekciju risks, jāapsver profilakse atbilstoši aprūpes standartam. Jāuzrauga, vai pacientiem nav infekcijas pazīmju un simptomu, un attiecīgi jāārstē.

#### Citopēnijas

Pacienti, kuri tika ārstēti ar BRUKINSA monoterapiju, tika ziņots par 3. vai 4. pakāpes citopēnijām, ieskaitot neitropēniju, trombocitopēniju un anēmiju, pamatojoties uz laboratorijas mērījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā katru mēnesi jāuzrauga pilna asins aina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Otrs primārais ļaundabīgais audzējs

Pacienti, kuri tika ārstēti ar BRUKINSA monoterapiju, ir parādījušies otrie primārie ļaundabīgie audzēji, ieskaitot karcinomu, kas nav ādas karcinoma. Otrs biežākais primārais ļaundabīgais audzējs bija ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un ādas plakanšūnu karcinoma). Pacienti jāiesaka lietot saules aizsardzības līdzekļus.

#### Priekškambaru mirdzēšana un plandīšanās

Priekškambaru mirdzēšana un priekškambaru plandīšanās ir radusies pacientiem, kuri ārstēti ar BRUKINSA monoterapiju, īpaši pacientiem ar sirds riska faktoriem, hipertensiju un akūtām infekcijām. Jāuzrauga priekškambaru mirdzēšanas un priekškambaru plandīšanās pazīmes un simptomi un tie attiecīgi jāpārvalda.

#### Tumora līzes sindroms

Zanubrutinība terapijas laikā ir reti ziņots par tumora līzes sindromu, īpaši pacientiem, kuriem tika ārstēta hroniska limfocitārija (CLL). Jānovērtē attiecīgie riski (piem., augsta audzēja slodze vai urīnskābes līmenis asinīs) un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi. Pacienti rūpīgi jākontrolē un atbilstoši jāārstē.

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā BRUKINSA lietošanas laikā jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### BRUKINSA satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Zanubrutinību galvenokārt metabolizē citohroma P450 enzīms 3A (CYP3A).

#### Līdzekļi, kas var palielināt zanubrutinība koncentrāciju plazmā

Vienlaicīga BRUKINSA lietošana ar zālēm, kas spēcīgi vai mēreni nomāc CYP3A, var palielināt zanubrutinība iedarbību.

#### *Spēcīgi CYP3A inhibitori*

Vienlaicīga vairāku itrakonazola (spēcīga CYP3A inhibitora) devu lietošana palielināja zanubrutinība  $C_{max}$  līmeni par 2,6 reizēm un AUC par 3,8 reizēm veseliem indivīdiem.

Ja jālieto spēcīgs CYP3A inhibitors (piemēram, posakonazols, vorikonazols, ketokonazols, itrakonazols, klaritromicīns, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs), inhibitoru lietošanas laikā jāsamazina BRUKINSA deva līdz 80 mg (viena kapsula). Pacients rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz toksicitāti un pēc nepieciešamības jāievēro devas modifikācijas norādījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Mēreni CYP3A inhibitori*

Uz fizioloģiju balstītas farmakokinētiskās simulācijas norāda, ka mērena CYP3A inhibitora vairāku devu vienlaicīga lietošana var palielināt zanubrutinība  $C_{max}$  un AUC par apmēram 2 reizēm. Ja jālieto mērens CYP3A inhibitors (piemēram, eritromicīns, ciprofloksacīns, diltiazems, dronedarons,

flukonazols, verapamils, aprepitants, imatinibs, greipfrūtu sula, Seviļas apelsīni), inhibitoru lietošanas laikā jāsamazina BRUKINSA deva līdz 160 mg (divas kapsulas). Pacients rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz toksicitāti un pēc nepieciešamības jāievēro devas modifikācijas norādījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vāji CYP3A inhibitori

Simulācijas par lietošanu tukšā dūšā liecina, ka vāji CYP3A inhibitori (piemēram, ciklosporīns un fluvoksamīns) var palielināt zanubrutiniba AUC par 1,5 reizēm. Devas pielāgošana kombinācijā ar vājiem inhibitoriem nav nepieciešama. Pacients rūpīgi jāuzrauga attiecībā uz toksicitāti un pēc nepieciešamības jāievēro devas modifikācijas norādījumi.

Ārstēšanas laikā ar BRUKINSA greipfrūti un Seviļas apelsīni jālieto piesardzīgi, jo tie satur mērenus CYP3A inhibitorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Līdzekļi, kas var samazināt zanubrutiniba koncentrāciju plazmā

Vienlaicīga zanubrutiniba un spēcīgu vai mērenu CYP3A inducētāju lietošana var samazināt zanubrutiniba koncentrāciju plazmā.

#### CYP3A inducētāji

Vienlaicīga vairāku rifampīna (spēcīga CYP3A inducētāja) devu lietošana samazināja zanubrutiniba  $C_{max}$  par 92 % un AUC par 93 % veseliem indivīdiem. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, rifampīns, asinszāle) un mēreniem CYP3A inducētājiem (piemēram, bosentāns, efavirenzs, etravirīns, modafinils, nafcilīns) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Vienlaicīga vairāku rifabutīna (mērena CYP3A inducētāja) devu lietošana samazināja zanubrutiniba  $C_{max}$  par 48 % un AUC par 44 % veseliem indivīdiem. Ārstējot ar BRUKINSA, piesardzīgi var lietot vājus CYP3A inducētājus.

#### Kuņģa skābi samazinoši līdzekļi

Lietojot vienlaicīgi ar kuņģa skābi samazinošiem līdzekļiem (protonu sūkņa inhibitoriem, H2 receptoru antagonistiem), klīniski nozīmīgas atšķirības zanubrutiniba farmakokinētikā netika novērotas.

#### Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt zanubrutinibs

Zanubrutinibs ir vājš CYP3A un CYP2C19 inducētājs. Vienlaicīga zanubrutiniba lietošana var samazināt šo substrātu saturošu zāļu koncentrāciju plazmā.

#### CYP3A substrāti

Vienlaicīga vairāku zanubrutiniba devu lietošana samazināja midazolāma (CYP3A substrāta)  $C_{max}$  par 30 % un AUC par 47 %. Šaura terapeitiskā indeksa zāles, kuras metabolizē CYP3A (piemēram, alfentanils, ciklosporīns, dihidroergotamīns, ergotamīns, fentanils, pimozijs, hinidīns, sirolīms un takrolīms), jālieto piesardzīgi, jo zanubrutinibs var samazināt šo zāļu iedarbību plazmā.

#### CYP2C19 substrāti

Vienlaicīga vairāku zanubrutiniba devu lietošana samazināja omeprazola (CYP2C19 substrāta)  $C_{max}$  par 20 % un AUC par 36 %. Šaura terapeitiskā indeksa zāles, kuras metabolizē CYP2C19 (piemēram, S-mefenitoīns), jālieto piesardzīgi, jo zanubrutinibs var samazināt šo zāļu iedarbību plazmā.

#### Citi CYP substrāti

S-varfarīna (CYP2C9 substrāts) farmakokinētikā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības, lietojot vienlaicīgi ar zanubrutinību.

#### Vienlaicīga lietošana ar transportēšanas substrātiem/inhibitoriem

Vienlaicīga vairāku zanubrutinība devu lietošana palielināja digoksīna (P-gp substrāta)  $C_{max}$  par 34 % un AUC par 11 %. Lietojot vienlaicīgi ar zanubrutinību, netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības rosuvastatīna (BCRP substrāta) farmakokinētikā.

Vienlaicīga perorālo P-gp substrātu lietošana ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīns) jāveic piesardzīgi, jo zanubrutinibs var palielināt to koncentrāciju.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, BRUKINSA, lietojot grūtniecēm, var radīt kaitējumu auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm BRUKINSA lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām jāizsargājas no grūtniecības. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā BRUKINSA lietošanas laikā un vienu mēnesi pēc ārstēšanas beigām jālieto ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Pašlaik nav zināms, vai zanubrutinibs var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode. Pirms terapijas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā ieteicams veikt grūtniecības testu.

##### Grūtniecība

BRUKINSA nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Dati par BRUKINSA lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Informācija par zanubrutinība vai tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav zināma, un neklīniski pētījumi netika veikti. Nevar izslēgt risku bērniem, kuri baroti ar krūti. BRUKINSA lietošanas laikā jāizvairās no bērna barošanas ar krūti.

##### Fertilitāte

Žurkām netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti, bet tika novērotas morfoloģiskas novirzes spermā un palielināts pēcimplantācijas zudums, lietojot devu 300 mg/kg/dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

BRUKINSA neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem, kuri lietojuši BRUKINSA, ziņots par nogurumu, reiboni un astēniju, kas jāņem vērā, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 20$  %) bija augšējo elpceļu infekcija<sup>§</sup> (33 %), zilumi<sup>§</sup> (30 %), neitropēnija<sup>§</sup> (28 %), asiņošana/hematoma<sup>§</sup> (27 %), izsitumi<sup>§</sup> (23 %) un muskuļu - skeleta sāpes<sup>§</sup> (23 %) (3. tabula).

Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības ( $>5$  %) bija neitropēnija<sup>§</sup> (19 %), pneimonija<sup>§</sup> (9 %), hipertensija (7 %) un trombocitopēnija<sup>§</sup> (6 %).

No 1550 ar zanubrutinību ārstētajiem pacientiem 2,9 % pacientu pārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ. Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība, kas izraisīja terapijas pārtraukšanu, bija pneimonija<sup>§</sup> (1,4 %). Blakusparādības, kas izraisīja devas samazināšanu, radās 5,7 % pacientu.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma profils pamatojas uz apkopotiem datiem par 1550 pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem, tai skaitā pacientiem ar hronisku limfocitāri limfomatu (N = 938), Valdenstrēma makroglobulinēmiju (N = 249), mantijas šūnu limfomu (N = 140), marginālo zonu limfomu (N = 93), folikulāro limfomu (N = 59) un cita veida B-šūnu ļaundabīgiem audzējiem (N = 71), kas ārstēti ar BRUKINSA klīniskajos pētījumos, un tās iedarbības ilguma mediāna bija 22,95 mēneši.

Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar BRUKINSA, kas saistītas ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem, ir uzskaitītas zemāk, grupējot pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

### **3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem**

| MedDRA OSK                                      | MedDRA termini                         | Visas pakāpes*(%) | 3. pakāpe vai augstāka (%) |
|---|--|-------------------|----------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>               | Augšējo elpceļu infekcija <sup>§</sup> | Ļoti bieži (33)   | 2                          |
|   | Pneimonija <sup>§#</sup>               | Ļoti bieži (18)   | 9                          |
|   | Pneimonija                             | Ļoti bieži (12)   | 7                          |
|   | Apakšējo elpceļu infekcija             | Bieži (5)         | <1                         |
|   | Urīnceļu infekcija                     | Ļoti bieži (12)   | 2                          |
|   | Bronhīts                               | Bieži (4)         | <1                         |
|   | B hepatīta reaktivācija                | Retāk (<1)        | <1                         |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> | Neitropēnija <sup>§</sup>              | Ļoti bieži (28)   | 19                         |
|   | Trombocitopēnija <sup>§</sup>          | Ļoti bieži (16)   | 6                          |
|   | Anēmija <sup>§</sup>                   | Ļoti bieži (14)   | 5                          |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                | Reibonis <sup>§</sup>                  | Ļoti bieži (11)   | <1                         |
| <b>Sirds funkcijas traucējumi</b>               | Priekškambaru mirdzēšana               | Bieži (3)         | 1                          |
| <b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>            | Zilumi <sup>§</sup>                    | Ļoti bieži (26)   | <1                         |
|   | Sasitumi                               | Ļoti bieži (18)   | 0                          |
|   | Petēhija                               | Bieži (7)         | <1                         |
|   | Purpura                                | Bieži (5)         | <1                         |
|   | Ekhimoze                               | Bieži (2)         | <1                         |
|   | Asiņošana/hematoma <sup>§#</sup>       | Ļoti bieži (27)   | 3                          |
|   | Hematūrija                             | Ļoti bieži (10)   | <1                         |
| Deguna asiņošana                                | Bieži (7)                              | <1                |                            |



|  |   |                 |    |
|--|---|-----------------|----|
|  | Kuņģa-zarnu trakta asiņošana                                    | Retāk (<1)      | <1 |
|  | Hipertensija <sup>§</sup>                                       | Ļoti bieži (13) | 7  |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</b> | Klepus  | Ļoti bieži (19) | <1 |
| <b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>                                   | Caureja   | Ļoti bieži (19) | 2  |
|  | Aizcietējums  | Ļoti bieži (12) | <1 |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   | Izsitumi <sup>§</sup>   | Ļoti bieži (23) | <1 |
|  | Nieze   | Bieži (7)       | <1 |
| <b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                  | Skeleta-muskuļu sāpes <sup>§</sup>                              | Ļoti bieži (23) | 2  |
|  | Locītavu sāpes  | Ļoti bieži (13) | <1 |
|  | Muguras sāpes   | Ļoti bieži (10) | <1 |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>             | Nogurums <sup>§</sup>   | Ļoti bieži (16) | 1  |
|  | Nogurums  | Ļoti bieži (12) | 1  |
|  | Astēnija  | Bieži (4)       | <1 |
|  | Perifēra tūska  | Bieži (7)       | <1 |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                | Tumora līzes sindroms <sup>§#</sup>                             | Retāk (<1)      | <1 |
| <b>Izmeklējumi<sup>†</sup></b>   | Samazināts neitrofilo leukocītu absolūtais skaits <sup>†±</sup> | Ļoti bieži (49) | 21 |
|  | Samazināts trombocītu skaits <sup>†±</sup>                      | Ļoti bieži (36) | 7  |
|  | Pazemināts hemoglobīna līmenis <sup>†±</sup>                    | Ļoti bieži (23) | 4  |

\* Pakāpes tika vērtētas, pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta kopējiem nevēlamu blakusparādību notikumu terminoloģijas kritērijiem (NCI-CTCAE), versija 4.03.

† Pamatojoties uz laboratoriskajiem mērījumiem.

± Procenti pamatojas uz pacientu skaitu, kuriem ir pieejams gan novērtējums sākotnējā stāvoklī, gan vismaz viens novērtējums pēc sākotnējā stāvokļa.

§ Ietver vairākus nevēlamo blakusparādību terminus

# Ietver notikumus ar letālu iznākumu.

### Citas īpašas pacientu grupas

#### Gados vecāki pacienti

No 1550 pacientiem, kuri tika ārstēti ar BRUKINSA, 61,3 % bija 65 gadus veci vai vecāki. 3. vai augstākas pakāpes nevēlamo blakusparādību biežums bija nedaudz augstāks gados vecākiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar zanubrutinibu (60,3 % pacientu, kuru vecums bija  $\geq 65$ , salīdzinot ar 54,0 % pacientu, kuri bija jaunāki par 65 gadiem). Klīniski nozīmīgas atšķirības attiecībā uz drošumu starp  $\geq 65$  un jaunākiem pacientiem netika novērotas.

#### Pediātriskā populācija

BRUKINSA drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

BRUKINSA nav specifiska antidota. Pacienti, kuriem notikusi pārdozēšana, stingri jākontrolē un jānodrošina atbilstoša atbalstošā terapija.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, Brutona tirozīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EL03.

##### Darbības mehānisms

Zanubrutinibs ir Brutona tirozīnkināzes (BTK) inhibitors. Zanubrutinibs veido kovalento saiti ar cisteīna atlikumu BTK aktīvajā vietā, izraisot BTK aktivitātes kavēšanu. BTK ir B šūnu antigēna receptora (BCR) signālu molekula un citokīnu receptoru aktivācijas ceļš. B šūnās BTK signalizācijas rezultātā tiek aktivizēti ceļi, kas nepieciešami B šūnu proliferācijai, pārvietošanai, hemotaksei un adhēzijai.

##### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *BTK noslogojums PBMC un limfmezglu biopsijās*

Mediānā līdzsvara stāvokļa BTK noslodze perifēro asiņu mononukleārajās šūnās tika uzturēta 100% 24 stundu laikā ar kopējo dienas devu 320 mg pacientiem ar B šūnu ļaundabīgiem audzējiem. Pēc ieteicamās devas mediānā līdzsvara stāvokļa BTK noslodze limfmezglos bija 94% līdz 100%.

##### *Ietekme uz QT/QTc intervālu un sirds elektrofizioloģiju*

Lietojot ieteiktās devas (320 mg vienreiz dienā vai 160 mg divreiz dienā), klīniski nozīmīga ietekme uz QTc intervālu nebija. Lietojot vienreizēju devu, kas 1,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu (480 mg), zanubrutinibs nepagarināja QT intervālu līdz klīniski nozīmīgam līmenim (t.i.,  $\geq 10$  msek.).

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Pacienti ar Valdenstrēma makroglobulinēmiju (Waldenström Macroglobulinemia, WM)*

BRUKINSA drošums un efektivitāte WM gadījumā tika vērtēta randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā, salīdzinot zanubrutinibu un ibrutinibu (ASPEN pētījums) pacientiem, kuri iepriekš netika ārstēti ar BTK inhibitoru. Piemērotie pacienti bija vismaz 18 gadus veci ar recidivējošas/refraktāras WM klīnisku un noteiktu histoloģisku diagnozi vai iepriekš neārstēti pacienti, ja ārstējošais ārsts viņus uzskatīja par nepiemērotiem standarta imūnķīmijterapijas shēmām. Pacientiem bija jāatbilst vismaz vienam ārstēšanas kritērijam saskaņā ar konsensa grupas kritērijiem no Septītā starptautiskā semināra par Valdenstrēma (Waldenström) makroglobulinēmiju (*Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM*), un viņiem bija jābūt izmērāmai slimībai, kā noteikts ar IgM līmeni serumā  $> 0,5$  g/dl. Pacienti ar MYD88 mutāciju (MYD88<sup>MUT</sup>) tika iedalīti 1. kohortā (N = 201) un tika randomizēti 1:1, lai saņemtu 160 mg zanubrutiniba divreiz dienā (A grupa) vai 420 mg ibrutiniba vienreiz dienā (B grupa) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētāmās personas, kurām tika konstatēts savvaļas tips MYD88 (MYD88<sup>WT</sup>) pēc gēnu sekvencēšanas (tiek lēsts,

ka tā ir sastopama aptuveni 10% no iekļautajām pētāmajām personām), tika iekļautas 2. kohortā (N = 28) un saņēma 160 mg zanubrutiniba divreiz dienā trešajā, nerandomizētajā pētījuma grupā (C grupa).

1. kohortā vecuma mediāna bija 70 gadi (diapazonā no 38 līdz 90 gadiem). 71 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ibrutinibu, un 60 % pacientu, kuri tika ārstēti ar zanubrutinibu, bija vecumā >65 gadiem. 33 % pacientu zanubrutiniba grupā un 22 % pacientu ibrutiniba grupā bija vecumā >75 gadiem. 67 % bija vīrieši un 91 % bija eiropēdi. Sākot pētījumu, 44 % pacientu ibrutiniba grupā un 46 % pacientu zanubrutiniba grupā bija augsta Starptautiskā prognostiskā vērtēšanas sistēma (*International Prognostic Scoring System*, IPSS). Simtu sešdesmit četriem pacientiem bija recidīvs vai refraktāra slimība; iepriekšējo terapiju skaita mediāna bija 1 (diapazonā no 1 līdz 8).

Primārais rezultāta rādītājs bija pilnīgas atbildes reakcijas (*Complete Response*, CR) vai ļoti labas daļējas atbildes reakcijas (*Very Good Partial Response*, VGPR) rādītājs, ko novērtēja neatkarīga pārskata komiteja (*independent review committee*, IRC), pielāgojot atbildes reakcijas kritērijus, kas atjaunināti Sestajā IWWM. Sekundārie 1. kohortas mērķa kritēriji ietver galvenās atbildes reakcijas rādītāju (*major response rate*, MRR), atbildes reakcijas ilgumu, CR vai VGPR rādītāju, ko noteicis pētnieks, un dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS).

Lai pārbaudītu primārā mērķa kritērija VGPR vai CR rādītāja pārākumu, pirms testēšanas ITT analīzes komplektā bija jāveic testēšana recidīva/ refraktārās analīzes komplektā. Novērošanas perioda mediāna bija 19,4 mēneši. Recidīva vai refraktāras slimības pacienti, attiecīgi 19,8 % un 28,9 % sasniedza VGPR vai CR ibrutiniba un zanubrutiniba grupās. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs recidīva/refraktārās analīzes komplektā nebija nozīmīgs (divpusējs  $p=0,1160$ ). 4. tabulā ir apkopotas atbildes reakcijas, kuras IRC novērtējusi attiecībā uz recidīva/refraktārās un ārstēšanai paredzētās (*intent-to-treat*, ITT) analīzes komplektu. Atbildes reakcijas uz zanubrutinibu tika novērotas visās apakšgrupās, ieskaitot MYD88<sup>WT</sup> pacientiem (2. kohorta), kuriem VGPR vai CR rādītājs bija 26,9 % un MRR bija 50 %.

**4. tabula. Slimības atbildes reakcijas primārā analīze, kuru veikusi neatkarīga pārskata komiteja (ASPEN pētījums)**

| Atbildes reakcijas kategorija                                       | Recidivējošs/Refraktārs |                         | ITT                  |                          |
|---|-------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
|   | Ibrutinibs<br>N = 81    | Zanubrutinibs<br>N = 83 | Ibrutinibs<br>N = 99 | Zanubrutinibs<br>N = 102 |
| Novērošanas perioda mediāna, mēneši (diapazons)                     | 18,79<br>(0,5, 30,0)    | 18,73<br>(0,4, 28,7)    | 19,38<br>(0,5, 31,1) | 19,47<br>(0,4, 31,2)     |
| <b>CR</b>   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)              | 0 (0.0)                  |
| <b>VGPR</b>   | 16 (19,8)               | 24 (28,9)               | 19 (19,2)            | 29 (28,4)                |
| <b>PR</b>   | 49 (60,5)               | 41 (49,4)               | 58 (58,6)            | 50 (49,0)                |
| <b>VGPR vai CR rādītājs, n (%)</b>                                  | <b>16 (19,8)</b>        | <b>24 (28,9)</b>        | 19 (19,2)            | (19,9, 38,2)             |
| 95 % TI <sup>a</sup>  | (11,7, 30,1)            | (19,5, 39,9)            | (12,0, 28,3)         | (19,9, 38,2)             |
| Riska atšķirība (%) <sup>b</sup>                                    | 10,7                    |                         | 10,2                 |                          |
| 95 % TI <sup>a</sup>  | (-2,5, 23,9)            |                         | (-1,5, 22,0)         |                          |
| p vērtība <sup>c</sup>  | <b>0,1160</b>           |                         |                      |                          |
| <b>MRR (PR vai labāks), n (%)</b>                                   | 65 (80,2)               | 65 (78,3)               | 77 (77,8)            | 79 (77,5)                |
| 95 % TI <sup>a</sup>  | (69,9, 88,3)            | (67,9, 86,6)            | (68,3, 85,5)         | (68,1, 85,1)             |
| Riska atšķirība (%) <sup>b</sup>                                    | -3,5                    |                         | -0,5                 |                          |
| 95 % TI   | (-16,0, 9,0)            |                         | (-12,2, 11,1)        |                          |
| <b>Galvenās atbildes reakcijas ilgums</b>                           |                         |                         |                      |                          |
| <b>Bez notikuma rādītājs, %</b><br>(95 % TI) <sup>d</sup> 18 mēneši | 85,6<br>(73,1, 92,6)    | 87,0<br>(72,5, 94,1)    | 87,9<br>(77,0, 93,8) | 85,2<br>(71,7, 92,6)     |

Procenti tiek aprēķināti, pamatojoties uz N.

<sup>a</sup> Divpusējs Klopera-Pirsona 95% ticamības intervāls.

<sup>b</sup> Mantela-Henzela kopējā riska atšķirība ar 95% ticamības intervālu, kas aprēķināts, izmantojot normālu tuvinājumu un Sato standarta kļūdu, kas stratificēta ar stratifikācijas koeficientiem uz IRT (CXCR4 WT un UNK slāņi ir apvienoti) un vecuma grupu ( $\leq 65$  un  $>65$ ). Ibrutinibs ir atsauces grupa.

<sup>c</sup> Balstoties uz CMH testu, kas stratificēts pēc stratifikācijas koeficientiem uz IRT (CXCR4 WT un UNK slāņi ir apvienoti) un vecuma grupām ( $\leq 65$  un  $>65$ )

<sup>d</sup> Bez notikuma rādītāji tiek aprēķināti, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, un 95% TI aprēķināts, izmantojot Grīnvuda formulu.

Pamatojoties uz atjaunotajiem datiem, dzīvildze bez slimības progresēšanas notikumiem pēc pētnieka novērtējuma bija 77,6 % vs. 84,8 % 30 mēnešu periodā (ibrutinibs vs. zanubrutinibs) ar aplēsto kopējā riska attiecību 0,734 (95 % TI: 0,380, 1,415).

#### *Pacienti ar marginālo zonu limfomu (Marginal Zone Lymphoma — MZL)*

Zanubrutiniba efektivitāte tika novērtēta 2. fāzes atklātā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā, kurā piedalījās 68 pacienti ar MZL, kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu anti-CD20 terapiju. Divdesmit sešiem (38,2 %) pacientiem bija ekstranodāla MZL, 26 (38,2 %) bija nodāla MZL, 12 (17,6 %) bija liesas MZL, un 4 (6 %) pacientiem apakštīps nebija zināms. Zanubrutinibu lietoja iekšķīgi 160 mg devā divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacientu vecuma mediāna bija 70 gadi (diapazons: no 37 līdz 95), un 53 % bija vīrieši. Laika mediāna kopš sākotnējās diagnozes noteikšanas bija 61,5 mēneši (diapazons: no 2,0 līdz 353,6). Iepriekšējo ārstēšanu skaita mediāna bija 2 (diapazons: no 1 līdz 6) un 27,9 % pacientu bija 3 vai vairāk sistēmiskas izvēles terapijas; 98,5% (n=67) pacientu iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju, kuras pamatā ir rituksimabs, un 85,3% (n=58) pacientu bija iepriekš ārstēti ar alkilējošiem līdzekļiem; 5,9% pacientu (n=4) iepriekš bija cilmes šūnu transplantācija. Sešdesmit trim (92,6%) pacientiem sākotnējais ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. Divdesmit diviem (32,4 %) pacientiem pētījuma sākumā bija refraktāra slimība.

Audzēja atbildes reakcija bija saskaņā ar 2014. gada Lugāno klasifikāciju, un primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējās atbildes reakcijas rādītājs, ko novērtēja Neatkarīgā pārskata komiteja (*Independent Review Committee; IRC*).

**5. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar MZL atbilstoši Neatkarīgas pārskata komitejas novērtējumam**

|  | <b>Pētījums BGB-3111-214<br/>(N=66)<sup>a</sup></b> |
|--|---|
| ORR (95 % TI)  | 68 % (55,6; 79,1)                                   |
| CR   | 26 %  |
| PR   | 42 %  |
| DoR mediāna mēnešos (95 % TI)                                      | NE (25,0; NE)                                       |
| DOR bez notikuma rādītājs <sup>b</sup> pēc 24 mēnešiem % (95 % TI) | 72,9 (54,4; 84,9)                                   |
| Pētījuma novērošanas mediāna mēnešos (min., maks.)                 | 28,04 (1,64; 32,89)                                 |

a Diviem pacientiem pētījumā BGB-3111-214 efektivitāte netika novērtēta, jo centralizēti tika apstiprināta MZL transformācija par difūzu lielu B šūnu limfomu.

b Bez notikuma rādītāji tiek aprēķināti, izmantojot Kaplana-Meijera metodi, un 95 % TI aprēķināts, izmantojot Grīnvuda formulu.

ORR: vispārējās atbildes reakcijas rādītājs, CR: pilnīga atbildes reakcija, PR: daļēja atbildes reakcija, DoR: atbildes reakcijas ilgums, TI: ticamības intervāls, NE: nav novērtējams.

Pētījumā BGB-3111-214 laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 2,79 mēneši (diapazons: no 1,7 līdz 11,1 mēnesim). Pēc pētījuma novērošanas laika, kura mediāna bija 28,04 mēneši (diapazons: no 1,64 līdz 32,89 mēneši), atbildes reakcijas ilguma (DOR) mediāna pēc Neatkarīgas pārskata komitejas novērtējuma nebija sasniegta (95 % TI no 25,0 mēneši līdz NE) un kopumā 72,9 % (95 % TI no 54,4 līdz 84,9) respondentu tika novērtēti kā bez notikumiem 24 mēnešus pēc sākotnējās atbildes reakcijas .

Novērotie vispārējie atbildes reakcijas rādītāji dažādiem MZL apakštipiem (ekstranodāls, nodāls, un liesas) bija līdzīgi.

*Pacienti ar hronisku limfoleikozi (CLL)*

BRUKINSA efektivitāte pacientiem ar CLL tika novērtēta divos randomizētos, kontrolētos pētījumos.

*BGB-3111-304: starptautisks, 3. fāzes, atklāts, randomizēts zanubrutiniba pētījums, salīdzinot ar bendamustīnu kopā ar rituksimabu (BR) pacientiem ar iepriekš neārstētu CLL.*

BGB-3111-304 ir randomizēts daudzcentru, atklāts, aktīvi kontrolēts 3. fāzes zanubrutiniba monoterapijas un bendamustīna kombinācijā ar rituksimabu pētījums, kurā tika iekļauti 479 pacienti ar iepriekš neārstētu CLL bez 17p delēcijas (del(17)) (A un B grupa; 1. kohorta). BGB-3111-304 C grupa (2. kohorta) ir daudzcentru, vienas grupas zanubrutiniba monoterapijas pētījums, kurā piedalījās 110 pacienti ar iepriekš neārstētu CLL ar centralizēti apstiprinātu del(17p).

Abās kohortās tika iekļauti pacienti, kas bija 65 gadus veci vai vecāki, kā arī pacienti vecumā no 18 līdz 65 gadiem, kuri nebija piemēroti ķīmijterapijai ar fludarabīnu, ciklofosfamīdu un rituksimabu (FCR).

Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi pamatā bija līdzsvaroti starp 1. kohortas A grupu (zanubrutinibs) un B grupu (BR). Abās grupās vecuma mediāna bija 70,0 gadi, ar nelielu daļu  $\geq 75$  gadus vecu pacientu īpatsvaru (26,1 %) A grupā salīdzinājumā ar B grupu (22,3 %) un nelielu mazāku 65–75 gadus vecu pacientu īpatsvaru (55,2 %) A grupā, salīdzinot ar B grupu (58,4 %).

1. kohortā 92,7% pacientu sākotnējā stāvokļa ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1 (93,7 % A grupā un 91,6 % B grupā). 2. kohortā (C grupa, zanubrutinibs) 87,3 % pacientu sākotnējā stāvokļa ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1.

Demogrāfiskie un sākotnējie raksturlielumi kopumā bija līdzīgi arī starp 1. kohortas A grupu (zanubrutinibs) un 2. kohortas C grupu (zanubrutinibs).

1. kohortā randomizācija tika stratificēta pēc vecuma (< 65 gadi, salīdzinot ar ≥ 65 gadiem), Binet stadijas (C, salīdzinot ar A vai B), imūnglobulīna smagās ķēdes mainīgā reģiona (IGHV) mutācijas stāvokļa (mutācijas, salīdzinot ar stāvokli bez mutācijas) un ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika, salīdzinot ar Eiropu, , salīdzinot ar Āzijas Klusā okeāna reģionu). Kopumā tika randomizēti 479 pacienti (ārstēt paredzēto pacientu [ITT] analīzes kopa), 241 pacients saņēma nepārtrauktu zanubrutiniba monoterapiju un 238 tika randomizēti 6 terapijas cikliem ar bendamustīnu un rituksimabu (BR).

1. kohortā pacienti zanubrutiniba A grupā saņēma 160 mg divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. B grupā pacienti saņēma bendamustīna devu 90 mg/m<sup>2</sup>/dienā katra cikla pirmajās 2 dienās 6 ciklus un rituksimaba devu 375 mg/m<sup>2</sup> 1. ciklā un devu 500 mg/m<sup>2</sup> no 2. līdz 6. ciklam. Katrs ārstēšanas cikls sastāvēja no aptuveni 28 dienām. 2. kohortā (C grupa) pacienti saņēma zanubrutinibu 160 mg divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

1. kohortā primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), ko novērtēja neatkarīga centrālā pārskatīšanas komiteja (*central review committee*, IRC). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo atbildes reakciju, pamatojoties uz IRC novērtējumu.

1. kohortā novērošanas ilguma mediāna attiecībā uz PFS bija 25,0 mēneši (diapazons: 0,0 līdz 41,4). PFS rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 85,5 % (95 % TI: 80,1; 89,6) zanubrutinibam un 69,5 % (95 % TI: 62,4; 75,5) BR. 2. kohortā novērošanas ilguma mediāna attiecībā uz PFS bija 27,9 mēneši (diapazons: 1,0 līdz 38,8) un PFS rādītājs pēc 24 mēnešiem bija 88,9 % (95 % TI: 81,3; 93,6). IRC novērtētais ORR 2. kohortā bija 90,0% (95% TI: 82,8; 94,9). Laika mediāna līdz daļējai vai labākai atbildes reakcijai, ko novērtēja IRC, bija 2,89 mēneši (diapazons: 1,8; 14,2) un 2,86 mēneši (diapazons: 1,9; 13,9) attiecīgi 1. un 2. kohortas zanubrutiniba grupā.

1. kohortas efektivitātes rezultāti ir norādīti 6. tabulā. 1. kohortas Kaplan-Meijera PFS līknes abām grupām norādītas 1. attēlā.

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti BGB-3111-304**

| Mērķa kritērijs                                      | 1. kohorta*<br>Pacienti bez Del(17p) |  |
|--|--------------------------------------|--|
|  | Zanubrutinibs<br>(N=241)             | Bendamustīns +<br>rituksimabs<br>(N=238) |
| Dzīvildze bez slimības<br>progresēšanas <sup>†</sup> |                                      |  |
| Notikumu skaits, n (%)                               | 36 (14,9)                            | 71 (29,8)                                |
| Slimības progresēšana, n<br>(%)                      | 27 (11,2)                            | 59 (24,8)                                |
| Nāve, n (%)  | 9 (3,7)                              | 12 (5,0)                                 |
| Mediāna (95 % TI), mēneši <sup>a</sup>               | NE (NE; NE)                          | 33,7 (28,1; NE)                          |
| Riska attiecība (95 % TI) <sup>b</sup>               | 0,42 (0,28; 0,63)                    |  |
| P vērtība <sup>c</sup>                               | <0,0001                              |  |

|   | <b>1. kohorta*</b><br>Pacienti bez Del(17p) |   |
|---|---|---|
| <b>Mērķa kritērijs</b>  | <b>Zanubrutinibs</b><br><b>(N=241)</b>      | <b>Bendamustīns +<br/>rituksimabs</b><br><b>(N=238)</b> |
| Kopējās atbildes reakcijas rādītājs <sup>†</sup> %<br>(95 % TI) | 94,6 %<br>(91,0; 97,1)                      | 85,3 %<br>(80,1; 89,5)                                  |

Kopējās atbildes reakcijas rādītājs: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: pilnīga atbildes reakcija, CRi: pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsrades atjaunošanos, nPR: nodulāra daļēja atbildes reakcija, PR: daļēja atbildes reakcija, PR-L: daļēja atbildes reakcija ar limfocitomu, TI: ticamības intervāls, NE: nav novērtējams, PFS novērošanas laika mediāna bija 25,0 mēneši (95 % TI: 24,6; 25,2).

\* ITT analīzes kopa.

<sup>†</sup> Novērtējusi neatkarīga centrālā pārskatīšanas komiteja.

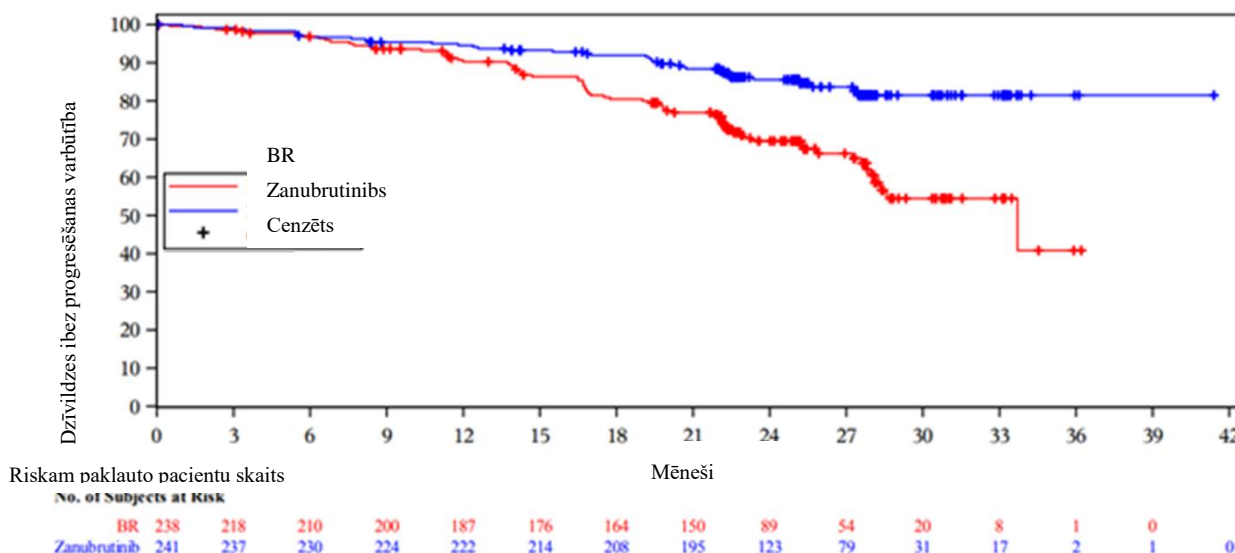
a Pamatojoties uz Kaplana-Meijera novērtējumu.

b Pamatojoties uz stratificētu Koksas regresijas modeli ar bendamustīnu + rituksimabu kā atsauces grupu.

c Pamatojoties uz stratificētu *log-rank* testu.

Atjauninātā *ad hoc* analīzē ar PFS novērošanas perioda mediānu 33,5 mēneši, pētnieka novērtētais PFS saglabājās saskaņā ar primāro analīzi ar RA 0,33 (95 % TI: no 0,22 līdz 0,48, aprakstošā  $P < 0,0001$ ) zanubrutiniba grupā, salīdzinot ar BR grupu. PFS mediāna netika sasniegta zanubrutiniba grupā un bija 39,2 mēneši BR grupā. Tika aprēķināts, ka 36 mēnešus pēc randomizācijas 83,6% pacientu zanubrutiniba grupā un 55,1 % BR grupā nebija slimības progresēšanas un bija dzīvi. Ar novērošanas perioda mediānu 35,8 mēneši vidējā OS netika sasniegta abās grupās; 36 mēnešu OS aprēķinātais rādītājs bija attiecīgi 90,9 % (95 % TI: no 86,3 līdz 94,0) zanubrutiniba grupā un 89,5 % (95 % TI: no 84,2 līdz 93,1) BR grupā.

### 1. attēls. IRC novērtētā PFS Kaplana-Meijera līkne BGB-3111-304 1. kohortā (ITT populācija)



*BGB-3111-305: 3. fāzes, randomizēts zanubrutiniba pētījums, salīdzinot ar ibrutinibu pacientiem ar recidivējošu/refraktāru (R/R) CLL*

BGB-3111-305 ir randomizēts, daudzcentru, atklāts, 3. fāzes, aktīvi kontrolēts pētījums. Tajā tika iekļauti 652 pacienti ar recidivējošu vai refraktāru CLL pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas

terapijas. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu zanubrutinibu 160 mg iekšķīgi divreiz dienā vai ibrutinibu 420 mg iekšķīgi vienreiz dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Randomizācija tika stratificēta pēc vecuma (< 65 gadi, salīdzinot ar  $\geq 65$  gadi), ģeogrāfiskā reģiona (Ķīna, salīdzinot ar valstīm ārpus Ķīnas), refraktaritātes statusu (jā vai nē) un del(17p)/TP53 mutācijas statusa (esošs vai neesošs).

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturlielumi parasti bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām ITT analīzes kopā un pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem.

ITT analīzes kopā vecuma mediāna bija 67,0 gadi zanubrutiniba grupā un 68,0 gadi ibrutiniba grupā. Lielākajai daļai pacientu abās grupās ECOG FS bija 0 vai 1 (97,9 % zanubrutiniba grupā; 96,0 % ibrutiniba grupā). Līdzīgi demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi tika novēroti pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem. Iepriekšējo sistēmiskās izvēles terapiju skaita mediāna bija 1,0 zanubrutiniba grupā (diapazonā no 1 līdz 6) un 1,0 ibrutiniba grupā (diapazonā no 1 līdz 8) gan ITT analīzes kopā, gan pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem.

Pacienti, kuri iepriekš tika ārstēti ar BTK inhibitoru, tika izslēgti no pētījuma 305, un pieejami ierobežoti dati par zanubrutiniba lietošanu pēc iepriekšējas ārstēšanas ar BCL 2 inhibitoriem.

No kopumā 652 pacientiem 327 tika iedalīti zanubrutiniba monoterapijas grupā, 325 ibrutiniba monoterapijas grupā. Efektivitātes novērtējums pamatojas uz iepriekš noteiktu starpposma analīzi pirmajiem 415 randomizētajiem ITT populācijas pacientiem. No tiem 207 tika randomizēti zanubrutiniba monoterapijas grupā, 208 ibrutiniba monoterapijas grupā. Efektivitātes rezultāti norādīti 7. tabulā.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā atbildes reakcija (ORR, definēta kā daļēja atbildes reakcija vai labāka).

Iepriekš noteiktā ORR starpposma analīzē pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem zanubrutinibs bija līdzvērtīgs (vienpusēja  $p < 0,0001$ ) un pārāks (divpusējs  $p = 0,0006$ ) salīdzinājumā ar ibrutinibu pēc protokolā noteiktā primārā mērķa kritērija ORR, ko novērtēja pētnieks. Atbildes reakcija, ko noteica IRC, arī pierādīja zanubrutiniba līdzvērtību ibrutinibam (vienpusēja  $p < 0,0001$ ). Galīgajā ORR analīzē pētnieka novērtētais ORR joprojām ir augstāks (79,5 %, salīdzinot ar 71,1 %) zanubrutiniba grupā, salīdzinot ar ibrutiniba grupu (aprakstošā  $p = 0,0133$ ); IRC noteiktais ORR bija arī nozīmīgi augstāks zanubrutiniba grupā, salīdzinot ar ibrutiniba grupu, pierādot pārākumu (attiecīgi 80,4 %, salīdzinot ar 72,9 %; divpusējs  $p = 0,0264$ ).



**7. tabula. Efektivitātes rezultāti BGB-3111-305 (iepriekš norādīta starpposma analīze pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem) pēc pētnieka (protokolā noteiktais primārais mērķa kritērijs) un IRC novērtējuma**

| Mērķa kritērijs  | Pētnieka novērtējums<br>(protokolā definētais primārais mērķa kritērijs) |                            | IRC novērtējums              |                            |
|--|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
|  | Zanubrutinibs<br>(N=207)   | Ibrutinibs<br>(N=208)      | Zanubrutinibs<br>(N=207)     | Ibrutinibs<br>(N=208)      |
| Kopējās atbildes reakcijas rādītājs <sup>§</sup><br>n (%)<br>(95% TI)                        | 162 (78,3)<br>(72,0; 83,7)   | 130 (62,5)<br>(55,5; 69,1) | 158 (76,3)<br>(69,9; 81,9)   | 134 (64,4)<br>(57,5; 70,9) |
| Atbildes reakcijas koeficients <sup>a</sup> (95 % TI)  | 1,25 (1,10; 1,41)  |                            | 1,17 (1,04; 1,33)            |                            |
| Līdzvērtība <sup>b</sup>   | Vienpusēja p vērtība <0,0001   |                            | Vienpusēja p vērtība <0,0001 |                            |
| Pārākums <sup>c</sup>  | Divpusēja p vērtība 0,0006   |                            | Divpusēja p vērtība 0,0121   |                            |
| Atbildes reakcijas ilgums <sup>d</sup> :<br>12 mēnešu rādītājs bez notikumiem<br>% (95 % TI) | 89,8<br>(78,1; 95,4)   | 77,9<br>(64,7; 86,7)       | 90,3<br>(82,3; 94,8)         | 78,0<br>(66,1; 86,2)       |

Kopējās atbildes reakcijas rādītājs: CR+CRi+nPR+PR, CR: pilnīga atbildes reakcija, CRi: pilnīga atbildes reakcija ar nepilnīgu asinsrades atjaunošanos, nPR: nodulāra daļēja atbildes reakcija, PR: daļēja atbildes reakcija, TI: ticamības intervāls.

Atbildes reakcijas ilguma mediāna, ko novērtēja pētnieks, galīgajā analīzē netika sasniegta zanubrutiniba grupā, pētījuma novērošanas laika mediāna bija 15,31 mēneši (diapazons: 0,1; 23,1) zanubrutiniba grupā un 15,43 mēneši (diapazons: 0,1; 26,0) ibrutiniba grupā.

<sup>§</sup> ORR līdzvērtības hipotēzes testēšana starpposma analīzē pamatojas tikai uz pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem ar vienpusēju ticamības līmeni 0,0005.

<sup>a</sup> Atbildes reakcijas koeficients: kopējā atbildes reakcijas rādītāja attiecība zanubrutiniba grupā, dalīta ar rādītāju ibrutiniba grupā.

<sup>b</sup> Stratificēts tests pret nulles atbildes koeficientu 0,8558.

<sup>c</sup> Stratificēts Kohrāna-Mantela-Hanzela tests.

<sup>d</sup> Kaplana-Meijera novērtējums.

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai, ko novērtēja pētnieks ORR starpposma analīzē pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem, bija 5,59 mēneši (diapazons: 2,7, 14,1) zanubrutiniba grupā un 5,65 mēneši (diapazons: 2,8; 16,7) ibrutiniba grupā. IRC novērtētie rezultāti bija konsekventi (5,55 mēneši, salīdzinot ar 5,63 mēnešiem attiecīgi zanubrutiniba un ibrutiniba grupā). ORR galīgajā analīzē visiem 652 randomizētajiem pacientiem laika mediāna līdz atbildes reakcijai palika nemainīga (5,59 mēneši, salīdzinot ar 5,65 mēnešiem pēc pētnieka novērtējuma un 5,52 mēneši, salīdzinot ar 5,62 mēnešiem pēc IRC novērtējuma attiecīgi zanubrutiniba un ibrutiniba grupā).

Pacientiem ar del(17p) mutāciju pirmajiem 415 randomizētajiem pacientiem pētnieka novērtētais ORR bija 83,3 % (95 % TI 62,5; 95,3; 20 no 24 pacientiem) zanubrutiniba grupā un 53,8 % (95 % TI 33,4; 73,4; 14 no 26 pacientiem) ibrutiniba grupā. Pamatojoties uz IRC novērtējumu, ORR bija 79,2 % (95 % TI 57,8; 92,9; 19 no 24 pacientiem) zanubrutiniba grupā un 61,5 % (95 % TI 40,6; 79,8; 16 no 26 pacientiem) ibrutiniba grupā. ORR galīgajā analīzē visiem 652 randomizētajiem pacientiem ORR pēc pētnieka novērtējuma bija 86,7 % (95 % TI 73,2; 94,9; 39 no 45 pacientiem ar del(17p) mutāciju) zanubrutiniba grupā un 56,0 % (95 % TI 41,3; 70,0; 28 no 50 pacientiem ar del(17p) mutāciju) ibrutiniba grupā. Pamatojoties uz IRC novērtējumu, ORR bija 86,7 % (95 % TI 73,2; 94,9; 39 no 45 pacientiem ar del(17p) mutāciju) zanubrutiniba grupā un 64,0 % (95 % TI 49,2; 77,1; 32 no 50 pacientiem ar del(17p) mutāciju) ibrutiniba grupā.

Attiecībā uz PFS kopumā 652 iekļautajiem pacientiem ORR starpposma analīzes laikā pētnieka novērtētais 12 mēnešu rādītājs bez notikuma bija 93,3 % (95 % TI 89,3; 95,9) zanubrutiniba grupā un 83,1 % (95 % TI 77,3; 87,6) ibrutiniba grupā; IRC novērtētais 12 mēnešu rādītājs bez notikuma bija 90,4 % (95 % TI 85,7; 93,6) zanubrutiniba grupā un 81,7 % (95 % TI 75,8; 86,4) ibrutiniba grupā. Ar pētījuma novērošanas laika mediānu 24,3 mēneši (diapazons: 0,1; 34,1) zanubrutiniba grupā un 23,8 mēneši (diapazons: 0,1, 37,0) ibrutiniba grupā ORR galīgajā analīzē pētnieka novērtētais 24 mēnešu rādītājs bez notikuma bija 78,4 % (95 % TI 72,3; 83,4) zanubrutiniba grupā un 63,6 % (95 % TI 56,5; 69,8) ibrutiniba grupā, un IRC novērtētais 24 mēnešu rādītājs bez notikuma bija 77,4 % (95 % TI 71,2; 82,4) zanubrutiniba grupā un 65,8 % (95 % TI 58,9; 71,9) ibrutiniba grupā.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar BRUKINSA visās pediatrikās populācijas apakšgrupās par limfoplazmacītiskās limfomas ārstēšanu un nobriedušu B šūnu audzēju ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Zanubrutiniba maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) un laukums zem zāļu koncentrācijas plazmā laika līknes (AUC) palielinās proporcionāli devai diapazonā no 40 mg līdz 320 mg (no 0,13 līdz 1 reizei no ieteicamās kopējās dienas devas). Pēc atkārtotas ievadīšanas 1 nedēļu tika novērota ierobežota sistēmiska zanubrutiniba uzkrāšanās.

Zanubrutiniba līdzsvara stāvokļa vidējais ģeometriskais (% CV) dienas AUC ir 2099 (42%) ng·h/ml, lietojot 160 mg divreiz dienā, un 1917 (59%) ng·h/ml, lietojot 320 mg vienreiz dienā. Zanubrutiniba līdzsvara stāvokļa ģeometriskais vidējais (% CV)  $C_{max}$  ir 299 (56%) ng/ml, lietojot 160 mg divreiz dienā, un 533 (55%) ng/ml, lietojot 320 mg vienreiz dienā.

#### Uzsūkšanās

Zanubrutiniba  $t_{max}$  mediāna ir 2 stundas. Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības zanubrutiniba AUC vai  $C_{max}$  pēc maltītes ar augstu tauku saturu lietošanas (aptuveni 1000 kaloriju, kur 50% no kopējā kaloriju satura veidoja tauki) veselīgām pētāmajām personām.

#### Izkliede

Zanubrutiniba ģeometriski vidējais (%CV) šķietamā līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums terminālajā fāzē ( $V_z/F$ ) bija 522 l (71%). Zanubrutinibs saistās ar plazmas proteīniem aptuveni 94%, un asins un plazmas attiecība bija 0,7–0,8.

#### Metabolisms

Zanubrutinibu galvenokārt metabolizē citohroms P450(CYP)3A.

#### Eliminācija

Zanubrutiniba vidējais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir aptuveni 2 līdz 4 stundas pēc vienreizējas perorālas zanubrutiniba devas 160 mg vai 320 mg lietošanas. Zanubrutiniba ģeometriski vidējais (%CV) šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) terminālajā fāzē bija 128 (61%) l/h. Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas 320 mg zanubrutiniba devas veselīgām pētāmajām personām aptuveni 87% devas tika izdalītas ar fēcēm (38% nemainītā veidā) un 8% ar urīnu (mazāk nekā 1% nemainītā veidā).

## Īpašas populācijas

### *Gados vecāki pacienti*

Vecumam (no 19 līdz 90 gadiem; vidējais vecums  $65 \pm 12,5$ ), pamatojoties uz populācijas FK analīzi (N=1291), nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zanubrutiniba farmakokinētiku.

### *Pediatriskā populācija*

Pacientiem, jaunākiem par 18 gadiem, zanubrutiniba farmakokinētiskie pētījumi nav veikti.

### *Dzimums*

Dzimumam (872 vīrieši un 419 sievietes), pamatojoties uz populācijas PK analīzi, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zanubrutiniba farmakokinētiku.

### *Rase*

Rasei (964 baltajiem, 237 aziātiem, 30 melnādainajiem un 25 kategorizētām kā citām) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zanubrutiniba farmakokinētiku, pamatojoties uz populācijas FK analīzi.

### *Ķermeņa masa*

Ķermeņa masai (no 36 līdz 149 kg, vidējais svars  $76,5 \pm 16,9$  kg), pamatojoties uz populācijas FK analīzi (N=1291), nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz zanubrutiniba farmakokinētiku.

### *Nieru darbības traucējumi*

Zanubrutiniba renālā eliminācija ir minimāla. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrens  $[CrCl] \geq 30$  ml/min, kā aprēķināts pēc Kokrofta-Golta vienādojuma) neietekmēja zanubrutiniba iedarbību. Analīzes pamatā bija 362 pacienti ar normālu nieru darbību, 523 ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 303 ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, 11 ar smagiem nieru darbības traucējumiem un viens ar nieru slimību beigu stadijā. Smagu nieru darbības traucējumu ( $CrCl < 30$  ml/min) un dialīzes ietekme uz zanubrutiniba farmakokinētiku nav zināma.

### *Aknu darbības traucējumi*

Zanubrutiniba kopējais AUC palielinājās par 11 % personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*), par 21 % pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) un par 60% pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*), salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Zanubrutiniba nesaistītais AUC palielinājās par 23 % personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*), par 43 % pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) un par 194 % pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*), salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Nozīmīga korelācija tika novērota starp *Child-Pugh* rādītāju, sākotnējo albumīna un bilirubīna līmeni serumā un protrombīna sākotnējo laiku ar nesaistītā zanubrutiniba AUC.

## In vitro pētījumi

### CYP enzīmi

Zanubrutinibs ir vājš CYP2B6 un CYP2C8 inducētājs. Zanubrutinibs nav CYP1A2 inducētājs.

### *Vienlaicīga lietošana ar transportēšanas substrātiem/inhibitoriem*

Zanubrutinibs, visticamāk, ir P-gp substrāts. Zanubrutinibs nav OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts vai inhibitors.

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

*In vitro* pētījums parādīja, ka potenciālā farmakodinamiskā mijiedarbība starp zanubrutinibu un rituksimabu ir zema, un maz ticams, ka zanubrutinibs varētu traucēt anti-CD20 antivielu izraisītu antivielu atkarīgu šūnu citotoksicitātes (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) iedarbību.

*In vitro, ex vivo* pētījumi un pētījumi ar dzīvniekiem parādīja, ka zanubrutinibam nebija vai bija minimāla ietekme uz trombocītu aktivāciju, glikoproteīnu ekspresiju un trombu veidošanos.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Vispārējā toksicitāte

Zanubrutiniba vispārējie toksikoloģiskie profili tika raksturoti *Sprague-Dawley* žurkām līdz 6 mēnešu ilgai iekšķīgi ārstēšanai un bīglu suņiem līdz 9 mēnešu ārstēšanai.

Atkārtotu devu pētījumos žurkām ar ārstēšanu līdz 6 mēnešiem, lietojot devas 1000 mg/kg/dienā (81x lielāka par klīnisko AUC), tika konstatēta ar testa zālēm saistīta mirstība ar histopatoloģiskām atradēm kuņģa-zarnu traktā. Citas atrades galvenokārt tika novērotas aizkuņģa dziedzerī (atrofija, fibroplāzija, asiņošana un/vai iekaisuma šūnu infiltrācija) devās  $\geq 30$  mg/kg/dienā (3x lielāka par klīnisko AUC), ādā ap degunu/muti/acīm (iekaisuma šūnu infiltrācija, erozija/čūlas) no devas 300 mg/kg/dienā (16x lielāka par klīnisko AUC) un plaušās (makrofāgu klātbūtne alveolās), lietojot devu 300 mg/kg/dienā. Visas šīs atrades bija pilnībā vai daļēji atgriezeniskas pēc 6 nedēļu atvaseļošanās, izņemot aizkuņģa dziedzera atrades, kas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Atkārtotu devu pētījumos suņiem ar ārstēšanu līdz 9 mēnešiem tika konstatētas galvenokārt ar testa zālēm saistītas atrades kuņģa-zarnu traktā (mīksti/ūdeņaini/gļotaini izkārnījumi), ādā (izsitumi, sarkana krāsa un sabiezējumi/zvīņas), apzarņa, apakšžokļa un ar zarnām saistītos limfmezglos un liesā (limfoidais izsīkums vai eritrofagocitoze), lietojot devas no 10 mg/kg dienā (3x lielāka par klīnisko AUC) līdz 100 mg/kg/dienā (18x lielāka par klīnisko AUC). Visas šīs atrades bija pilnībā vai daļēji atgriezeniskas pēc 6 nedēļu atvaseļošanās.

#### Kancerogenitāte/genotoksicitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar zanubrutinibu nav veikti.

Zanubrutinibs nebija mutagēns baktēriju mutagenitātes (Ames) analīzēs, nebija klastogēns hromosomu aberācijas analīzēs zīdītāju (CHO) šūnās, kā arī nebija klastogēns *in vivo* kaulu smadzeņu mikrokodolu analīzēs žurkām.

#### Attīstības un reproduktīvā toksicitāte

Tika veikts kombinēts tēviņu un mātišu fertilitātes un agrīna embrija attīstības pētījums žurkām, lietojot perorālas zanubrutiniba devas 30, 100 un 300 mg/kg dienā. Netika novērota ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti, taču, lietojot augstāko testēto devu, tika konstatētas spermas morfoloģiskās patoloģijas un palielināts pēcimpantācijas zudums. Deva 100 mg/kg/dienā ir aptuveni 13 reizes lielāka nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Embrija un augļa attīstības toksicitātes pētījumi tika veikti gan žurkām, gan trušiem. Zanubrutinibs perorāli tika ievadīts grūsnām žurkām organoģenēzes periodā devā 30, 75 un 150 mg/kg dienā. Visos devu līmeņos tika novērotas sirds malformācijas (sirdis ar 2 vai 3 kambariem ar sastopamību 0,3 %–1,5 %) bez toksicitātes mātītei. Deva 30 mg/kg dienā ir aptuveni 5 reizes lielāka nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Zanubrutiniba lietošana grūsniem trušiem organoģenēzes periodā devā 30, 70 un 150 mg/kg dienā izraisīja pēcimplantācijas zudumu pie augstākās devas. Deva 70 mg/kg ir aptuveni 25 reizes lielāka nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam un tā bija saistīta ar toksicitāti mātītei.

Pirms un pēcdzemdību attīstības toksicitātes pētījumā zanubrutinibs tika ievadīts perorāli žurkām devās 30, 75 un 150 mg/kg dienā no implantācijas līdz atšķiršanai. Pēcncējiem no vidējās un lielās devas grupām ķermeņa svars bija samazināts pirms atšķiršanas, un visām devu grupām bija nevēlamas acu atrades (piemēram, katarakta, izvirzīta acs). Deva 30 mg/kg dienā ir aptuveni 5 reizes lielāka nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Kapsulas sastāvs

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija kroskarmeloze

Nātrija laurilsulfāts (E487)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

#### Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

#### Drukas tinte

Šellaka glazūra (E904)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols (E1520)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ABPE pudeles ar bērniem neatveramu polipropilēna aizdari. Katra pudele satur 120 cietās kapsulas.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

BeiGene Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Īrija

Tel.: +353 (0) 566 7660  
E-pasts [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1576/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2021. gada 22. novembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā zāļu lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Pienākums veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašnieks noteiktajā termiņā veic šādus pasākumus:



| <b>Apraksts</b>   | <b>Izpildes laiks</b>               |
|---|-------------------------------------|
| <p>Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): Lai papildu apstiprinātu zanubrutiniba efektivitāti un drošību pacientiem ar R/R MZL, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniegs galīgo pētījuma ziņojumu par pēcreģistrācijas efektivitātes pētījumu (PAES): pētījums BGB-3111-308: globāls, daudzcentru, atklāts, randomizēts 3. fāzes zanubrutiniba pētījums, rituksimabs pret lenalidomīdu, rituksimabs pacientiem ar recidivējošu/refraktāru marginālās zonas limfomu (NCT05100862).</p> | <p>līdz 2028. gada 4. kvartālam</p> |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BRUKINSA 80 mg cietās kapsulas  
zanubrutinib

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 80 mg zanubrutiniba

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas  
120 cietās kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1576/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

BRUKINSA

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC {numurs}  
SN {numurs}  
NN {numurs}

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **PUDELE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BRUKINSA 80 mg cietās kapsulas  
zanubrutinib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra cietā kapsula satur 80 mg zanubrutiniba

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietās kapsulas  
120 cietās kapsulas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1576/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### BRUKINSA 80 mg cietās kapsulas zanubrutinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir BRUKINSA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BRUKINSA lietošanas
3. Kā lietot BRUKINSA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BRUKINSA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir BRUKINSA un kādam nolūkam tās lieto**

BRUKINSA ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu zanubrutinibu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteīnu kināzes inhibitoriem. Šīs zāles darbojas, bloķējot Brutona tirozīnkināzi, proteīnu organismā, kas palīdz vēža šūnām augt un izdzīvot. Bloķējot šo proteīnu, BRUKINSA samazina vēža šūnu skaitu un palēnina vēža progresēšanu.

BRUKINSA lieto Valdenstrēma (*Waldenström*) makroglobulinēmijas (pazīstamas arī kā limfoplazmatiskās limfomas) ārstēšanai, kas ir vēža veids, kurš ietekmē baltās asins šūnas, sauktas par B limfocītiem, kuras veido pārāk daudz proteīna, ko sauc par IgM.

Šīs zāles lieto, ja slimība ir atgriezies vai nav reaģējusi uz ārstēšanu, vai pacientiem, kuriem nav ieteicama ķīmijterapija kopā ar antivielām.

BRUKINSA lieto arī marginālo zonu limfomas ārstēšanai. Tas ir vēža veids, kas ietekmē arī B limfocītus vai B šūnas. Marginālo zonu limfomas gadījumā patoloģiskas B šūnas vairojas pārāk ātri un dzīvo pārāk ilgi. Tas var izraisīt orgānu palielināšanos, kas ir daļa no organisma dabiskās aizsardzības, piemēram, limfmezglu un liesas palielināšanos. Patoloģiskas B šūnas var ietekmēt arī dažādus orgānus, piemēram, kuņģi, siekalu dziedzerus, vairogdziedzeri, acis, plaušas, kaulu smadzenes un asinis. Pacientiem var būt drudzis, ķermeņa masas zudums, nogurums un svīšana naktī, kā arī simptomi, kas ir atkarīgi no limfomas attīstības vietas. Šīs zāles lieto, ja slimība ir atgriezies vai ārstēšana nav iedarbojusies.

BRUKINSA lieto arī, lai ārstētu hronisku limfocitāri leikoziju (CLL), cita veida vēzi, kas ietekmē B šūnas un skar limfmezglus. Šīs zāles lieto pacientiem, kuriem iepriekš nav ārstēta CLL vai ja slimība ir atgriezies vai nav reaģējusi uz iepriekšējo ārstēšanu.

## 2. Kas Jums jāzina pirms BRUKINSA lietošanas

### Nelietojiet BRUKINSA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret zanubrutinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms BRUKINSA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums kādreiz ir bijuši neparasti zilumi vai asiņošana vai ja lietojat zāles vai uztura bagātinātājus, kas palielina asiņošanas risku (skatīt punktu „Citas zāles un BRUKINSA”); ja Jums nesen ir bijusi operācija vai plānojat veikt operāciju, ārsts var lūgt uz neilgu laiku (3 līdz 7 dienas) pārtraukt BRUKINSA lietošanu pirms un pēc operācijas vai zobārstniecības procedūras;
- ja Jums ir neregulāra sirdsdarbība vai iepriekš ir bijusi neregulāra sirdsdarbība, vai smaga sirds mazspēja, vai Jums ir kāds no šiem traucējumiem: elpas trūkums, vājums, reibonis, apreibums, ģībonis vai gandrīz ģībonis, sāpes krūškurvī vai pietūkušas kājas;
- ja Jums ir ticis norādīts, ka Jums ir infekciju risks. Ārstēšanas ar BRUKINSA laikā Jums var parādīties vīrusu, baktēriju vai sēnīšu infekcijas ar šādiem iespējamiem simptomiem: drudzis, drebuļi, vājums, apjukums, ķermeņa sāpes, saaukstēšanās vai gripas simptomi, noguruma sajūta vai elpas trūkums, ādas vai acu dzeltena nokrāsa (dzelte);
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai varētu būt B hepatīta infekcija. Tas ir tāpēc, ka BRUKINSA varētu izraisīt B hepatīta aktivēšanos. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi pārbaudīs pacientus, vai nav šīs infekcijas pazīmju;
- ja Jums ir aknu vai nieru problēmas;
- ja Jums nesen ir bijusi operācija, īpaši, ja tā varētu ietekmēt pārtikas vai zāļu uzsūkšanos no kuņģa vai zarnām;
- ja Jums nesen asinīs bija mazs sarkano asins šūnu, infekciju apkarozošo šūnu vai trombocītu skaits;
- ja Jums iepriekš bijušas citas karcinomas, tostarp ādas vēzis (piem., bazālo šūnu karcinoma vai plakanšūnu karcinoma). Lūdzu, izmantojiet saules aizsarglīdzekļus!

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### Testi un pārbaudes pirms ārstēšanas un tās laikā

Laboratoriskās pārbaudes var uzrādīt balto asins šūnu (limfocītu) palielināšanos asinīs pirmajās ārstēšanas nedēļās. Tas ir sagaidāms un var ilgt dažus mēnešus. Tas nebūt nenozīmē, ka asins vēzis pasliktinās. Ārsts pārbaudīs Jūsu asins analīzes pirms ārstēšanas vai tās laikā, un retos gadījumos viņam/viņai var būt nepieciešams ievadīt citas zāles. Konsultējieties ar ārstu par to, ko nozīmē Jūsu testa rezultāti.

Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS): neparasts ķīmisko vielu līmenis asinīs, ko izraisa ātra vēža šūnu sadalīšanās, ir radies vēža ārstēšanas laikā un dažreiz pat bez ārstēšanas. Tas var izraisīt izmaiņas nieru darbībā, patoloģisku sirdsdarbību vai krampju lēkmes. Ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists var veikt asins analīzes, lai pārbaudītu ASS.

### Bērni un pusaudži

BRUKINSA nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, jo maz ticams, ka tās varētu iedarboties.

### Citas zāles un BRUKINSA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm, ārstniecības augu preparātiem un uztura bagātinātājiem. Tas ir tāpēc, ka BRUKINSA var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt BRUKINSA iedarbību.

**BRUKINSA var pastiprināt asiņošanu.** Tas nozīmē, ka Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat citas zāles, kas palielina asiņošanas risku. Tas iekļauj:

- acetilsalicilskābi (aspirīnu) un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), piemēram, ibuprofēnu vai naproksēnu;
- asins šķīdinātājus, piemēram, varfarīnu, heparīnu vai citas zāles, lai ārstētu vai novērstu asins recekļus;
- uztura bagātinātājus, kas var palielināt asiņošanas risku, piemēram, zivju eļļu, E vitamīnu vai linsēklas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms BRUKINSA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot** — BRUKINSA vai citu zāļu iedarbību var tikt ietekmēta, ja BRUKINSA lietojat kopā ar kādu no šīm zālēm:

- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai — ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, nafcīlīns vai rifampicīns;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai — flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols;
- zāles pret HIV infekciju — efavirens, etravirīns, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs;
- zāles ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai — aprepitants;
- zāles depresijas ārstēšanai — fluvoksamīns, asinszāle;
- zāles, ko sauc par kināzes inhibitoriem citu vēža ārstēšanai — imatinibs;
- zāles pret paaugstinātu asinsspiedienu vai sāpēm krūtīs — bosentāns, diltiazems, verapamils;
- sirds zāles/antiaritmiski līdzekļi — digoksīns, dronedarons, hinidīns;
- zāles krampju novēršanai, epilepsijas ārstēšanai vai sāpīga sejas stāvokļa, ko sauc par trijzaru neiralģiju, ārstēšanai — karbamazepīns, mefenitoīns, fenitoīns;
- zāles pret migrēnu un klastera galvassāpēm — dihidroergotamīns, ergotamīns;
- zāles pret ārkārtēju miegainību un citām miega problēmām — modafinils;
- zāles pret psihozi un Tureta (*Tourette*) tipa traucējumiem — pimozīds;
- zāles anestēzijai — alfentanils, fentanils;
- zāles, ko sauc par imūnsupresīviem līdzekļiem — ciklosporīns, sirolīms, takrolīms.

### **BRUKINSA kopā ar uzturu**

Greipfrūti vai Seviļas apelsīni (rūgtie apelsīni) jālieto piesardzīgi BRUKINSA lietošanas laikā. Tas ir tāpēc, ka tie var palielināt BRUKINSA daudzumu asinīs.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šo zāļu lietošanas laikā jāizsargājas no grūtniecības. BRUKINSA nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai BRUKINSA kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto ļoti efektīva kontracepcijas metode BRUKINSA lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc ārstēšanas. Lietojot hormonālos kontracepcijas līdzekļus, piemēram, kontracepcijas tabletes vai ierīces, ir jāizmanto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvi).

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība.
- Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā. BRUKINSA var nonākt mātes pienā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc BRUKINSA lietošanas varat justies noguris vai just reiboni, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **BRUKINSA satur nātriju**

BRUKINSA satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot BRUKINSA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 320 mg (4 kapsulas) dienā, *vai nu* vienreiz dienā 4 kapsulas *vai* 2 kapsulas no rīta un 2 kapsulas vakarā.

Ārsts var pielāgot devu.

Lietojiet kapsulas iekšķīgi (caur muti), uzdzerot glāzi ūdens, kopā ar ēdienu var maltīšu starplaikos.

Lietojiet kapsulas katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā.

BRUKINSA darbojas vislabāk, ja tās norij veselas. Norijiet kapsulas veselas. Neatveriet, nepārlauziet un nekošļājiet tās.

#### **Ja esat lietojis BRUKINSA vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis BRUKINSA vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzi kapsulu kastīti un šo lietošanas instrukciju.

#### **Ja esat aizmirsis lietot BRUKINSA**

Ja aizmirsāt devu, lietojiet to nākamajā paredzētajā laikā, atsākot parasto grafiku. Ja BRUKINSA lietojat vienu reizi dienā, nākamo devu lietojiet nākamajā dienā. Ja lietojat zāles divas reizes dienā, no rīta un vakarā, un esat aizmirsis tās lietot no rīta, nākamo devu lietojiet vakarā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu par to, kad lietot nākamo devu.

#### **Ja pārtraucat lietot BRUKINSA**

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts to neliek darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Pārtrauciet lietot BRUKINSA un nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:**

- niezoši, uz āru izvirzīti izsitumi, apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums - iespējams, ka Jums ir alerģiska reakcija uz zālēm.

#### **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām:**

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis, drebuļi, ķermeņa sāpes, noguruma sajūta, saaukstēšanās vai gripas simptomi, elpas trūkums, bieža un sāpīga urinācija - tās varētu būt infekcijas pazīmes (vīrusu, baktēriju vai sēnīšu). Tās varētu ietvert deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcija), pneimoniju vai urīnceļu infekciju;
- reibonis;
- klepus;
- zilumi vai palielināta zilumu rašanās tendence; sasitumi;
- asiņošana;
- asinis urīnā;

- caureja; ārstam, iespējams, būs Jums jādod šķidrums un sāls aizstājējs vai citas zāles;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi;
- muskuļu un kaulu sāpes;
- nogurums;
- augsts asinsspiediens;
- asins analīzes uzrāda asins šūnu skaita samazināšanos. Ārstēšanas laikā ar BRUKINSA ārstam jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnu skaitu.

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (apakšējo elpceļu infekcija);
- B hepatīta reaktivācija (ja Jums ir bijis B hepatīts, tas var atkārtoties);
- nelieli asiņošanas plankumi zem ādas;
- deguna asiņošana;
- ātra sirdsdarbība, pārsitieni, vājš vai nevienmērīgs pulss, apreibums, elpas trūkums, diskomforts krūtīs (sirds ritma traucējumu simptomi);
- vājums;
- ādas nieze;
- roku, potīšu vai pēdu pietūkums.

**Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- zarnu asiņošana (asinis fēcēs);
- vēža ārstēšanas laikā un dažreiz pat bez ārstēšanas ir novērots neparasts ķīmisko vielu līmenis asinīs, ko izraisa ātra vēža šūnu sadalīšanās (audzēja sabrukšanas sindroms).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt BRUKINSA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko BRUKINSA satur

- Aktīvā viela ir zanubrutinibs. Katra cietā kapsula satur 80 mg zanubrutiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze, nātrija laurilsulfāts (E487), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (skatīt 2. punktu "BRUKINSA satur nātriju").
  - kapsulas apvalks: želatīns un titāna dioksīds (E171)
  - drukas tinte: šellaka glazūra (E904), melnais dzelzs oksīds (E172) un propilēnglikols (E1520).

### BRUKINSA ārējais izskats un iepakojums

BRUKINSA ir balta vai gandrīz balta cietā kapsula, 22 mm gara, ar uzrakstu „ZANU 80” ar melnu tinti vienā pusē. Kapsulas tiek piegādātas plastmasas pudelē ar bērniem neatveramu aizdari. Katra pudele satur 120 cietās kapsulas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BeiGene Ireland Ltd.  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Īrija  
Tel.: +353 (0) 566 7660  
E-pasts [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### Ražotājs

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

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

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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV PIELIKUMS**

### **EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJAS AIZSARDZĪBU UZ VIENU GADU**

## **Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:**

- **reģistrācijas aizsardzību uz vienu gadu**

Ņemot vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 11. punkta nosacījumus, *CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus un uzskata, ka jaunā terapeitiskā indikācija, salīdzinot ar esošo, sniedz nozīmīgu klīnisko ieguvumu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.