

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRUKINSA 80 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg tsanubrutinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Valkoinen tai luonnonvalkoinen läpinäkymätön kova kapseli, jonka pituus on 22 mm ja jossa on mustalla musteella merkintä ”ZANU 80”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BRUKINSA monoterapiana käytettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on Waldenströmin makroglobulinemia (WM) ja jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, tai ensilinjan hoitona potilaille, joille kemoimmunoterapia ei sovellu käytettäväksi.

BRUKINSA monoterapiana käytettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on marginaalivyöhykkeen lymfooma (MZL) ja jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa CD20-vasta-aineisiin perustuvaa hoitoa.

BRUKINSA monoterapiana käytettynä on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia (KLL).

4.2 Annostus ja antotapa

Tällä lääkevalmisteella toteutettava hoito on aloitettava ja sitä on valvottava lääkärin toimesta, joka on perehtynyt syöpälääkevalmisteiden käyttöön.

Annostus

Tsanubrutinibin suositeltu vuorokausiannos on 320 mg. Vuorokausiannos voidaan ottaa joko kerran vuorokaudessa (neljä 80 mg:n kapselia) tai kahteen 160 mg:n annokseen (kaksi 80 mg:n kapselia) jaettuna. Brukinsa-hoitoa on jatkettava, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten myötä

Taulukossa 1 on esitetty suositellut tsanubrutinibin annoksen muutokset, jotka koskevat asteen 3 tai suurempia haittavaikutuksia.

Taulukko 1: Suositellut annoksen muutokset haittavaikutusten myötä

Haittavaikutus	Haittavaikutuksen esiintyminen	Annoksen muuttaminen (aloitusannos: 320 mg kerran vuorokaudessa tai 160 mg kahdesti vuorokaudessa)
Vähintään asteen 3 ei-hematologiset toksisuudet	Ensimmäinen	BRUKINSA-hoito keskeytetään Kun toksisuus on lievittänyt ≤ asteen 1 tasolle tai lähtötasolle: Jatketaan annoksella 320 mg kerran vuorokaudessa tai 160 mg kahdesti vuorokaudessa
Asteen 3 kuumeinen neutropenia	Toinen	BRUKINSA-hoito keskeytetään Kun toksisuus on lievittänyt ≤ asteen 1 tasolle tai lähtötasolle: Jatketaan annoksella 160 mg kerran vuorokaudessa tai 80 mg kahdesti vuorokaudessa
Asteen 3 trombosytopenia, johon liittyy merkittävää verenvuotoa		
Asteen 4 neutropenia (joka kestää yli 10 peräkkäistä päivää)	Kolmas	BRUKINSA-hoito keskeytetään Kun toksisuus on lievittänyt ≤ asteen 1 tasolle tai lähtötasolle: Jatketaan annoksella 80 mg kerran vuorokaudessa
Asteen 4 trombosytopenia (joka kestää yli 10 peräkkäistä päivää)	Neljäs	BRUKINSA-hoito lopetetaan

Oireetonta lymfocytoosia ei pidä katsoa haittavaikutukseksi. Näiden potilaiden on jatkettava BRUKINSA-hoitoa.

Annoksen muutokset muun samanaikaisen hoidon takia

Annoksen muutokset käytettäessä valmistetta CYP3A:n estäjien tai induktorien kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2):

Taulukko 2: Suositellut annoksen muutokset, kun valmistetta annetaan samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A	Samanaikaisesti annettava lääkevalmiste	Suositteltu annos
Estäjä	Voimakas CYP3A:n estäjä (esim. posakonatsoli, vorikonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri)	80 mg kerran vuorokaudessa
	Kohtalainen CYP3A:n estäjä (esim. erytromysiini, siprofloksasiini, diltiatseemi, dronedaroni, flukonatsoli, verapamiili, aprepitantti, imatinibi, greippimehu, Sevillan appelsiinit eli pomeranssi)	80 mg kahdesti vuorokaudessa
Induktori	Voimakas CYP3A:n induktori (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma)	Samanaikaista käyttöä on vältettävä; on harkittava vaihtoehtoisia lääkkeitä, joiden aiheuttama CYP3A:n induktio on heikompaa
	Kohtalainen CYP3A:n induktori (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini)	

Väliin jäänyt annos:

Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa väliin jääneen annoksen korvaamiseksi. Jos annosta ei oteta aikataulun mukaisena aikana, seuraava annos on otettava normaalin aikataulun mukaisesti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Erilliset annoksen muutokset eivät ole tarpeen iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gault-yhtälöllä arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista potilaista ja loppuvaiheen munuaistautia (ESRD, n=12) sairastavista potilaista on olemassa vain vähän tietoja. Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja dialyysihoitoa saavia potilaita on seurattava haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, saivat BRUKINSA-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa. Suositeltu BRUKINSA-valmisteen annos vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille on 80 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa. BRUKINSA-valmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näitä potilaita on seurattava tarkoin BRUKINSA-valmisteen aiheuttamien haittatapahtumien varalta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

BRUKINSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

BRUKINSA-kapselit otetaan suun kautta. Kovat kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Potilaita on neuvottava nielemään kapselit kokonaisena veden kanssa. Kapseleita ei saa avata, rikkoa eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuoto

Vakavia ja kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia on esiintynyt BRUKINSA-monoterapiaa saaneilla potilailla. Potilailla on raportoitu asteen 3 tai sitä suurempia verenvuototapahtumia, kuten kallonsisäistä ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa, hematuriaa ja veririntaa (ks. kohta 4.8). Kaikenasteisia verenvuototapahtumia, mukaan lukien purppura ja petekiat, esiintyi potilailla, joilla oli hematologisia maligniteetteja. Verenvuototapahtumien mekanismeja ei tunneta hyvin.

BRUKINSA saattaa lisätä verenvuotoriskiä potilailla, jotka saavat verihituleiden muodostusta estävää hoitoa tai antikoagulanttihoitoa. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen asteen 3 tai sitä korkeampien haittavaikutusten takia suositellulla tavalla (ks. kohta 4.2). Varfariinia tai muita K-vitamiinin agonisteja ei pidä antaa samanaikaisesti BRUKINSA-hoidon kanssa. Potilaita on seurattava verenvuodon merkkien varalta ja täydellisen veren kuvan osalta. Leikkauksen tyypistä ja verenvuodon riskistä riippuen on harkittava antikoagulanttihoitoon ja verihitule-estäjien riskejä ja hyötyjä silloin, kun niitä annetaan yhdessä BRUKINSA-hoidon kanssa.

Infektiot

Kuolemaan johtaneita ja kuolemaan johtamattomia infektiota (mukaan lukien bakteeri-, virus- tai sieni-infektiot tai sepsis) ja opportunistisia infektiota (esim. herpesvirus-, kryptokokki-, aspergillus- ja pneumocystis jiroveci -infektiot) on esiintynyt potilailla, joita on hoidettu BRUKINSA-monoterapialla. Potilailla esiintyi asteen 3 tai sitä korkeampia infektiota (ks. kohta 4.8). Yleisin asteen 3 tai korkeampi infektio oli keuhkokuume. Hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumisesta johtuvia infektiota on myös esiintynyt. Ennen BRUKINSA-hoidon aloittamista potilaan hepatiitti B-virusstatus on tutkittava. Maksasairauksiin erikoistuneen lääkärin konsultaatio on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista potilaille, joille on positiivinen hepatiitti B-viruksen testitulostulos tai joilla on positiivinen B-hepatiitin serologia. Potilasta on seurattava ja hoidettava standardihoitokäytäntöjen mukaisesti B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisen estämiseksi. Estolääkitystä on harkittava standardihoidon mukaisesti potilailla, joilla on suurentunut infektioriski. Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava asianmukaisesti.

Sytopeniat

Asteen 3 tai 4 sytopenioita, mukaan lukien neutropenia, trombosytopenia ja laboratoriomittausten tulosten perusteella todettu anemia, raportoitiin BRUKINSA-monoterapiaa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Täydellistä verenkuvaa on seurattava kuukausittain hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Toiset primaariset maligniteetit

BRUKINSA-monoterapialla hoidetuilla potilailla, joilla on hematologisia maligniteetteja, on esiintynyt toisia primaarisia maligniteetteja, myös muita kuin ihon syöpiä. Yleisin toinen primaarinen maligniteetti oli ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja ihon levyepiteelisyöpä). Potilaita on neuvottava käyttämään auringolta suojaavia toimenpiteitä.

Eteisvärinä ja lepatus

Eteisvärinää ja eteislepatusta on esiintynyt potilailla, joilla on hematologisia maligniteetteja ja joita on hoidettu BRUKINSA-monoterapialla, erityisesti potilailla, joilla on sydämeen liittyviä riskitekijöitä, hypertensiota ja akuutteja infektiota. Eteisvärinän ja eteislepatuksen merkkejä ja oireita on seurattava ja hoidettava tarvittavin osin.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu harvoin tsanubrutinibihoidon yhteydessä, erityisesti potilailla, joita on hoidettu kroonisen lymfosyyttisen leukemian (KLL) takia. Oleelliset riskit (esim. korkea kasvainkuorma tai veren virtsahappopitoisuus) on arvioitava ja on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimenpiteisiin. Potilaita on seurattava tarkoin ja hoidettava asianmukaisesti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää BRUKINSA-hoitoa käyttäessään (ks. kohta 4.6).

BRUKINSA sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsanubrutinibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450-entsyymin 3A (CYP3A) välityksellä.

Lääkkeet, jotka voivat suurentaa tsanubrutinibin pitoisuutta plasmassa

BRUKINSA-hoidon ja voimakkaasti tai kohtalaisesti CYP3A:ta estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä tsanubrutinibialtistusta.

Voimakkaat CYP3A:n estäjät

Useiden itrakonatsolin (voimakas CYP3A:n estäjä) annosten samanaikainen anto nosti C_{\max} -pitoisuuden 2,6-kertaiseksi ja AUC-arvon 3,8-kertaiseksi terveillä tutkittavilla.

Jos voimakasta CYP3A:n estäjää on käytettävä (esim. posakonatsoli, vorikonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri), BRUKINSA-hoidon annosta on pienennettävä 80 mg:aan (yksi kapseli) estäjän käytön ajaksi. Potilasta on seurattava tarkoin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Kohtalaiset CYP3A:n estäjät

Fysiologiaan perustuvan farmakokinetiikan (PBPK) simulaatiot osoittavat, että kohtalaisen CYP3A:n estäjän samanaikainen anto saattaa nostaa C_{\max} -pitoisuutta ja AUC-arvoa noin kaksinkertaiseksi. Jos kohtalaista CYP3A:n estäjää on käytettävä (esim. erytromysiini, siprafloksasiini, diltiatseemi, dronedaroni, flukonatsoli, verapamiili, aprepitantti, imatinibi, greippimehu, Sevillan appelsiinit eli pomeranssi), BRUKINSA-hoidon annosta on pienennettävä 160 mg:aan (kaksi kapselia) estäjän käytön ajaksi. Potilasta on seurattava tarkoin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Heikot CYP3A:n estäjät

Paasto-olosuhteissa tehdyt simulaatiot viittaavat siihen, että heikot CYP3A:n estäjät (esim. siklosporiini ja fluvoksamiini) voivat lisätä tsanubrutinibin AUC-arvoa 1,5-kertaiseksi. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yhdistettäessä hoitoon heikkoja estäjiä. Potilasta on seurattava tarkoin toksisuuden varalta ja annoksen muuttamista koskevia ohjeita on noudatettava tarpeen mukaisesti.

Greippimehua ja Sevillan appelsiineja (pomeranssi) on käytettävä varoen BRUKINSA-hoidon aikana, koska ne sisältävät kohtalaisia CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

Lääkkeet, jotka voivat pienentää tsanubrutinibin pitoisuutta plasmassa

Tsanubrutinibin ja voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n induktorien samanaikainen käyttö voi pienentää tsanubrutinibin pitoisuutta plasmassa.

CYP3A:n induktorit

Useiden rifampisiinin (voimakas CYP3A:n induktori) annosten samanaikainen anto vähensi tsanubrutinibin C_{\max} -pitoisuutta 92 % ja AUC-arvoa 93 % terveillä tutkittavilla. Samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n induktorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma) ja kohtalaisten CYP3A:n induktorien (esim. bosentaani, efavirentsi, etraviriini, modafiniili, nafsilliini) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.2). Samanaikainen useiden rifabutiinin (kohtalainen CYP3A:n induktori) annosten anto vähensi tsanubrutinibin C_{\max} -pitoisuutta 48 % ja AUC-arvoa 44 % terveillä tutkittavilla. Heikkoja CYP3A:n induktoreja voidaan käyttää varoen BRUKINSA-hoidon aikana.

Mahahappoa vähentävät lääkkeet

Tsanubrutinibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sitä annettiin samanaikaisesti mahahappoa vähentävien lääkkeiden (protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin antagonistit) kanssa.

Lääkkeet, joiden pitoisuuksiin plasmassa tsanubrutinibi voi vaikuttaa

Tsanubrutinibi on heikko CYP3A:n ja CYP2C19:n induktori. Samanaikainen tsanubrutinibin käyttö voi pienentää näiden substraattilääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa.

CYP3A:n substraatit

Useiden tsanubrutinibiannosten samanaikainen anto pienensi midatsolaamin (CYP3A:n substraatti) C_{\max} -pitoisuutta 30 % ja AUC-arvoa 47 %. Kapean terapeuttisen indeksin omaavia lääkevalmisteita, joita CYP3A metaboloii (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi), on käytettävä varoen, koska tsanubrutinibi voi pienentää näiden lääkevalmisteiden plasma-altistusta.

CYP2C19:n substraatit

Useiden tsanubrutinibiannosten samanaikainen anto pienensi omepratsolin (CYP2C19:n substraatti) C_{\max} -pitoisuutta 20 % ja AUC-arvoa 36 %. Kapean terapeuttisen indeksin omaavia lääkevalmisteita, joita CYP2C19 metaboloii (esim. S-mefenytoiini), on käytettävä varoen, koska tsanubrutinibi voi pienentää näiden lääkkeiden plasma-altistusta.

Muut CYP:n substraatit

S-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sitä annettiin samanaikaisesti tsanubrutinibin kanssa.

Samanaikainen anto kuljetussubstraattien/-estäjien kanssa

Useiden tsanubrutinibiannosten samanaikainen anto suurensi digoksiinin (P-gp:n substraatti) C_{\max} -pitoisuutta 34 % ja AUC-arvoa 11 %. Rosuvastatiinin (BCRP:n substraatti) farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun sitä annettiin samanaikaisesti tsanubrutinibin kanssa.

Suun kautta otettavien P-gp:n substraattien samanaikainen anto kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkkeiden (esim. digoksiini) on toteutettava varoen, koska tsanubrutinibi voi lisätä niiden pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskaudenehkäisy naisilla

Eläinkokeiden perusteella BRUKINSA voi aiheuttaa haittaa sikiölle, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 5.3). Naisten on vältettävä raskaaksi tulemistä BRUKINSA-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä BRUKINSA-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä, heikentääkö tsanubrutinibi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Näin ollen hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin estemenetelmää. Raskaustestiä suositellaan ennen hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

Raskaus

BRUKINSA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei ole olemassa tietoja BRUKINSA-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tsanubrutinibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Ei-kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava BRUKINSA-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Rotilla ei havaittu vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, mutta annoksella 300 mg/kg/vrk havaittiin morfologisia poikkeavuuksia spermassa ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

BRUKINSA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Joillakin BRUKINSA-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uupumusta, heitehuimausta ja asteniaa. Tämä on otettava huomioon potilaan ajokykyä ja koneiden käyttökykyä arvioitaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneistä haittavaikutuksista ($\geq 20\%$) olivat ylähengitystieinfektio[§] (33 %), mustelmat[§] (30 %), neutropenia[§] (28 %), hemorragia/hematooma[§] (27 %), ihottuma[§] (23 %), ja tuki- ja liikuntaelimestön kipu[§] (23 %) (taulukko 3).

Yleisimmät asteen 3 tai sitä vakavammat haittavaikutukset ($> 5\%$) olivat neutropenia[§] (19 %), keuhkokuume[§] (9 %), korkea verenpaine (7 %), ja trombosytopenia[§] (6 %).

1 550 potilaasta, joita hoidettiin tsanubrutinibilla, 2,9 % keskeytti hoidon haittavaikutuksista johtuen. Yleisimmin esiintynyt hoidon keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli keuhkokuume (1,4 %). Annoksen pienentämiseen johtavia haittavaikutuksia esiintyi 5,7 %:lla potilaista.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin 1 550:stä kliinisissä tutkimuksissa BRUKINSA-hoitoa saaneesta potilaasta, joilla oli B-solumaligniteetteja, mukaan lukien potilaat, joilla oli krooninen lymfosyyttinen leukemia (N = 938), Waldenströmin makroglobulinemia (N = 249), manttelisolulyymfooma (N = 140), marginaalivyöhykkeen lymfooma (N = 93), follikulaarinen lymfooma (N = 59) ja muun tyyppisiä B-solumaligniteetteja (N = 71). Potilaiden altistusajan mediaani oli 22,95 kuukautta.

BRUKINSA-hoitoa B-solumaligniteettien hoitoon saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden perusteella ryhmiteltyinä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Kliinisisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset potilailla, joilla oli B-solumaligniteetteja

MedDRA elinjärjestelmäluokka	MedDRA termit	Kaikki asteet*(%)	Aste 3 tai vakavampi (%)
Infektiot	Ylähengitystieinfektio [§]	Hyvin yleinen (33)	2
	Keuhkokuume [§] #	Hyvin yleinen (18)	9
	Keuhkokuume	Hyvin yleinen (12)	7
	Alahengitystieinfektio	Yleinen (5)	< 1
	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen (12)	2
	Bronkiitti	Yleinen (4)	< 1
	Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen	Melko harvinainen (< 1)	< 1
Veri ja imukudos	Neutropenia [§]	Hyvin yleinen (28)	19
	Trombosytopenia [§]	Hyvin yleinen (16)	6
	Anemia [§]	Hyvin yleinen (14)	5
Hermosto	Huimaus [§]	Hyvin yleinen (11)	< 1
Sydän	Eteisvärinä ja -lepatus	Yleinen (3)	1
Verisuonisto	Mustelmat [§]	Hyvin yleinen (26)	< 1
	Kontuusio	Hyvin yleinen (18)	0
	Petekiat	Yleinen (7)	< 1
	Purppura	Yleinen (5)	< 1
	Ekkymoosi	Yleinen (2)	< 1
	Hemorragia/Hematooma [§] #	Hyvin yleinen (27)	3
	Hematuria	Hyvin yleinen (10)	< 1
	Nenäverenvuoto	Yleinen (7)	< 1
	Suoliston verenvuoto	Melko harvinainen (< 1)	< 1
Korkea verenpaine	Hyvin yleinen (13)	7	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hyvin yleinen (19)	< 1
Ruoansulatuskanava	Ripuli	Hyvin yleinen (19)	2
	Ummetus	Hyvin yleinen (12)	< 1
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma [§]	Hyvin yleinen (23)	< 1
	Kutina	Yleinen (7)	< 1
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu [§]	Hyvin yleinen (23)	2
	Nivelkipu	Hyvin yleinen (13)	< 1
	Selkäkipu	Hyvin yleinen (10)	< 1
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys [§]	Hyvin yleinen (16)	1
	Väsymys	Hyvin yleinen (12)	1
	Heikkous	Yleinen (4)	< 1
	Perifeerinen edeema	Yleinen (7)	< 1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuumorilyysioireyhtymä ^{§#}	Melko harvinainen (< 1)	< 1
Tutkimukset[†]	Neutrofiilien absoluuttisen	Hyvin yleinen (49)	21

	määrän lasku ^{†±}		
	Trombosyyttien lasku ^{†±}	Hyvin yleinen (36)	7
	Hemoglobiinin lasku ^{†±}	Hyvin yleinen (23)	4

* Asteet arvioitiin National Cancer Instituten haittavaikutusten Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-terminologiakriteerien version 4.03 perusteella.

† Laboratoriomittausten perusteella

± Prosenttiosuudet perustuvat niiden potilaiden määrään, joilta on saatavilla arvio lähtötasolla sekä vähintään yksi arvio lähtötason jälkeen.

§ Sisältää useita haittavaikutuksia koskevat termit

Sisältää kuolemaan johtaneet tapahtumat.

Muut erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

BRUKINSA-hoitoa saaneista 1 550:stä potilaasta 61,3 % oli vähintään 65-vuotiaita. Asteen 3 tai sitä vakavampien haittavaikutusten esiintymistiheys oli hieman suurempi iäkkäillä potilailla, jotka saivat tsanubrutinibihoitoa (60,3 %:lla ≥ 65-vuotiaista potilaista ja 54,0 %:lla alle 65-vuotiaista potilaista). ≥ 65-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja turvallisuudessa.

Pediatriset potilaat

BRUKINSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

BRUKINSA-valmisteelle ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä. Jos potilas saa yliannoksen, hänen vointiaan on seurattava tarkoin ja hänelle on annettava asianmukaista tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, Brutonin tyrosiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EL03.

Vaikutusmekanismi

Tsanubrutinibi on Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjä. Tsanubrutinibi muodostaa kovalenttisen sidoksen kysteiinijäännöksen kanssa BTK:n aktiivisessa kohdassa, mikä johtaa BTK:n aktiivisuuden estämiseen. BTK on B-soluantigeenireseptori (BCR)- ja sytokiinireseptorireittien signalointimolekyyli. B-soluissa BTK-signaali johtaa B-solujen proliferaatioon, liikenteeseen, kemotaksikseen ja adheesioon tarvittavien reittien aktivoitumiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

BTK-sitoutumisaste perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa (PBMC) ja imusolmukebiopsioissa

Vakaan tilan BTK-sitoutumisasteen mediaani perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa säilyi 100 %:n tasolla 24 tunnin aikana 320 mg:n kokonaisvuorokausiannoksella potilailla, joilla oli B-solumaligniteetteja. Vakaan tilan BTK-sitoutumisasteen mediaani imusolmukkeissa oli 94–100 % suositellun annoksen jälkeen.

Vaikutus QT/QTc-aikaan ja sydämen elektrofysiologiaan

Suosittelulla annoksilla (320 mg kerran vuorokaudessa tai 160 mg kahdesti vuorokaudessa) ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia QTc-aikaan. Kerta-annoksella, joka oli 1,5 kertaa suositeltu enimmäisannos (480 mg), tsanubrutinibi ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin (≥ 10 ms).

Kliininen teho ja turvallisuus

Potilaat, joilla on Waldenströmin makroglobulinemia (WM)

BRUKINSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Waldenströmin makroglobulinemiassa arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin tsanubrutinibia ja ibrutinibia (ASPEN-tutkimus) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet BTK:n estäjähoitoa. Tutkimukseen mukaan soveltuvat potilaat olivat vähintään 18-vuotiaita ja heillä oli kliininen ja varma relapsoineen/refraktorisen Waldenströmin makroglobulinemian diagnoosi, tai he eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa siinä kohtaa, kun heidän hoitava lääkäriinsä katsoi, ettei tavanomaisen kemoimmunoterapian käyttö sovellu potilaalle. Potilaiden oli täytettävä vähintään yksi Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) -konsensuspaneelin hoitokriteeri, ja heillä oli mitattavissa oleva sairaus, jonka määritelmänä oli seerumin IgM-pitoisuus $> 0,5$ g/dl. Potilaat, joilla oli MYD88-mutaatio (MYD88^{MUT}) määritettiin kohorttiin 1 (N = 201), ja heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko tsanubrutinibia 160 mg kahdesti vuorokaudessa (haara A) tai ibrutinibia 420 mg kerran vuorokaudessa (haara B) taudin etenemiseen tai kohtuuttomaan toksisuuteen asti. Tutkittavat, joilla todettiin olevan MYD88-villityyppi (MYD88^{WT}) geenisekvenssoinnin perusteella (sen arvioitiin esiintyvän noin 10 %:lla tutkimukseen osallistuneista tutkittavista potilaista), otettiin mukaan kohorttiin 2 (N = 28), ja he saivat tsanubrutinibia 160 mg kahdesti vuorokaudessa kolmannessa, ei- satunnaistetussa tutkimushaarassa (haara C).

Kohortissa 1 (MYD88^{MUT}) mediaani-ikä oli 70 vuotta (vaihteluväli 38–90 vuotta). 71 % ibrutinibilla hoidetuista potilaista ja 60 % tsanubrutinibilla hoidetuista potilaista oli yli 65-vuotiaita. 33 % tsanubrutinibihaarassa olleista potilaista ja 22 % ibrutinibihaarassa olleista potilaista oli yli 75-vuotiaita. 67 % oli miehiä ja 91 % valkoihoisia. Tutkimuksen alussa 44 %:lla ibrutinibihaarassa olleista potilaista ja 46 %:lla tsanubrutinibihaarassa olleista potilailla oli korkeita International Prognostic Scoring System (IPSS)-pistemääriä. 164 potilaalla oli relapsoinut tai refraktorinen tauti; aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 1 (vaihteluväli 1–8).

Ensisijainen tulosmittari oli täydellisen vasteen (CR) tai erittäin hyvän osittaisen vasteen (VGPR) määrä, jonka riippumaton arviointitoimikunta (IRC) arvioi mukautetuilla kuudennessa IWWM -konsensuspaneelissa päivitettyillä vastekriteereillä. Kohortin 1 toissijaisia päätetapahtumia ovat merkittävä vaste (MRR), vasteen kesto, tutkijan määrittämä täydellinen vaste tai erittäin hyvä osittainen vaste ja etenemisvapaa elossaolo (PFS).

Erittäin hyvän osittaisen vasteen tai täydellisen vasteen määrän ensisijaisen päätetapahtuman osalta paremmuuden testaaminen edellytti relapsoituneen/refraktorisen taudin analyysijoukon testaamista ennen hoitoaikeeseen mukaisen (ITT) analyysijoukon testaamista. Seurannan mediaaniaika oli 19,4 kuukautta. Relapsoituneen/refraktorisen taudin potilaista 19,8 % saavutti erittäin hyvän osittaisen vasteen tai täydellisen vasteen ibrutinibihaarassa ja tsanubrutinibihaarassa 28,9 %. Ensisijaisen tehoa mittaavan päätetapahtuman tulos ei ollut merkitsevä relapsoituneen/refraktorisen taudin analyysijoukossa (kaksipuolinen p-arvo = 0,1160). Taulukossa 4 on esitetty yhteenveto

riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimista vasteista relapsoituneen/refraktorisen taudin analyysijoukon ja hoitoaikeen mukaisen analyysijoukon osalta. Vasteita havaittiin kaikissa tsanubrutinibia käyttäneissä alaryhmissä, myös MYD88^{WT}-potilailla (kohortti 2), joilla erittäin hyvän osittaisen vasteen tai täydellisen vasteen määrä oli 26,9 % ja merkittävän vasteen määrä 50 %.

Taulukko 4: Ensisijainen analyysi riippumattoman arviointitoimikunnan määrittämästä taudin vasteesta (ASPEN-tutkimus)

Vasteen luokka	Relapsoituneen/refraktorisen taudin analyysijoukko		Hoitoaikeen mukainen analyysijoukko	
	Ibrutinibi N = 81	Tsanubrutinibi N = 83	Ibrutinibi N = 99	Tsanubrutinibi N = 102
Seuranta-ajan mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
Täydellinen vaste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erittäin hyvä osittainen vaste	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
Osittainen vaste	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Erittäin hyvän osittaisen vasteen tai täydellisen vasteen määrä, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95 %:n luottamusväli ^a	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Riskiero (%) ^b	10,7		10,2	
95 %:n luottamusväli ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-arvo ^c	0,1160			
Merkittävä vaste (osittainen vaste tai parempi), n (%)				
	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 %:n luottamusväli ^a	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Riskiero (%) ^b	-3,5		-0,5	
95 %:n luottamusväli	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Merkittävän vasteen kesto				
Tapahtumavapaa osuus 18 kuukauden kohdalla ^d , % (95 %:n luottamusväli)	85,6 (73,1; 92,6)	87,0; (72,5, 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Prosenttiosuudet perustuvat N:ään.

^a 2-puolinen Clopper-Pearsonin 95 %:n luottamusväli.

^b Mantel-Haenszelin yleinen riskiero ja 95 %:n luottamusväli laskettiin käyttäen normaaliapproksimaatiota ja Saton keskivirhettä, joka on ositettu ositetekijöiden osalta IRT:n (ositteet CXCR4 WT ja UNK on yhdistetty) ja ikäryhmän (≤ 65 ja > 65) mukaisesti. Ibrutinibi on vertailuryhmä.

^c Perustuu CMH-testiin, joka on ositettu ositetekijöiden osalta IRT:n (ositteet CXCR4 WT ja UNK on yhdistetty) ja ikäryhmän (≤ 65 ja > 65) mukaisesti.

^d Tapahtumavapaat osuudet on arvioitu Kaplan-Meierin menetelmällä siten, että 95 %:n luottamusvälit on arvioitu Greenwoodin kaavan avulla.

Päivitettyjen tietojen katkaisuaikakohtaan mennessä kertyneiden tietojen pohjalta tutkijan arvioinnin mukaisesti määritetty etenemisvapaaan elossaolon tapahtumavapaa osuus oli 30 kuukauden kohdalla 77,6 % ibrutinibia saaneilla ja 84,9 % tsanubrutinibia saaneilla. Arvioitu yleinen riskiteheyksien suhde oli 0,734 (95 %:n luottamusväli: 0,380; 1,415).

Potilaat, joilla on marginaalivyöhykkeen lymfooma (MZL)

Tsanubrutinibin tehoa arvioitiin vaiheen 2 avoimessa yhden haaran monikeskustutkimuksessa, jossa oli 68 MZL-potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa CD20-vasta-aineisiin perustuvaa hoitoa. 26 potilaalla (38,2 %) potilaalla oli ekstranodaalinen MZL, 26:lla (38,2 %) nodaalinen MZL, 12:lla (17,6 %) pernaan liittyvä MZL ja 4 potilaalla (6 %) alatyyppeä oli tuntematon. Tsanubrutinibia

annettiin 160 mg kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. Potilaiden mediaani-ikä oli 70 vuotta (vaihteluväli 37–95) ja heistä 53 % oli miehiä. Alkuperäisestä diagnoosista kulunut mediaaniaika oli 61,5 kuukautta (vaihteluväli 2,0–353,6). Aiempien hoitojen mediaanimäärä oli 2 (vaihteluväli 1–6). 27,9 %:lla potilaista oli 3 tai useampi systeeminen hoitolinja; 98,5 % (n=67) potilaista oli saanut aikaisemmin rituksimabipohjaista solunsalpaajahoidoa ja 85,3 % (n=58) oli saanut aikaisemmin hoitoa alkyloivilla aineilla; 5,9 % potilaista (n=4) oli saanut aikaisemmin kantasolusiirron. Kuudellakymmennelläkollmella (92,6 %) potilaalla lähtötilan ECOG-status oli 0 tai 1. Kahdellakymmenelläkollmella (32,4 %) potilaalla oli refraktorinen tauti tutkimuksen alussa.

Hoitovaste oli vuoden 2014 Lugano-kriteerien mukainen, ja ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvasteosuus, jonka riippumaton arviointitoimikunta (IRC) arvioi.

Taulukko 3: Riippumattoman arviointitoimikunnan määrittämät tehokkuustulokset potilailla, joilla on MZL

	Tutkimus BGB-3111-214 (N=66)^a
ORR (95 % CI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Mediaani-DoR kuukausina (95 % CI)	NE (25,0, NE)
DOR tapahtumavapaa osuus ^b 24 kuukauden kohdalla, % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Tutkimuksen mediaaniseuranta-aika kuukausina (Min., Maks.)	28,04 (1,64, 32,89)

a Tehoa ei voitu arvioida kahdella potilaalla tutkimuksessa BGB-3111-214 johtuen MZL:n muuntumisesta diffuusiksi suurisoluisesti B-solulymfoomaksi, mikä varmistui näytteiden keskitetyssä arvioinnissa.

b Tapahtumavapaat osuudet arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä, 95 % luottamusvälit arvioitiin käyttämällä Greenwoodin kaavaa.

ORR: kokonaisvasteosuus, CR: täydellinen vaste, PR: osittainen vaste, DoR: vasteen kesto, CI: luottamusväli, NE: ei arvioitavissa

Tutkimuksessa BGB-3111-214 mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli 2,79 kuukautta (vaihteluväli 1,7–11,1 kuukautta). Kun tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 28,04 kuukautta (vaihteluväli 1,64–32,89 kuukautta), vasteen keston (DOR) mediaania IRC:n arvioimana ei ollut saavutettu (95 % CI 25,0 kuukautta – NE) ja yhteensä 72,9 %:n (95 % CI 54,4–84,9) vasteen saaneista arvioitiin olevan tapahtumavapaa 24 kuukauden kohdalla ensimmäisen vasteen jälkeen.

Kokonaisvasteosuudet olivat samanlaiset eri MZL-alityyppien kohdalla (ekstranodaalinen, nodaalinen, pernaan liittyvä).

Potilaat, joilla on krooninen lymfosyyttinen leukemia (KLL)

BRUKINSA-valmisteen tehoa KLL-potilailla arvioitiin kahdessa satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa.

BGB-3111-304: Kansainvälinen vaiheen 3 avoin, satunnaistettu tutkimus tsanubrutinibista verrattuna bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmään verrattuna potilailla, joilla on aiemmin hoitamaton KLL

BGB-3111-304 on avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus tsanubrutinibimonoterapiasta verrattuna bendamustiinin ja rituksimabin yhdistelmään 479 potilaalla, joilla on aiemmin hoitamaton KLL ilman 17p-deleetiota (del(17p)) (haarat A ja B; kohortti 1). BGB-3111-304-tutkimuksen haara C (kohortti 2) on yhden hoitohaaran monikeskustutkimus

tsanubrutinibimonoterapiasta 110 potilaalla, joilla on aiemmin hoitamaton KLL ja keskitetysti vahvistettu del(17p).

Molempiin kohortteihin otettiin vähintään 65-vuotiaita potilaita sekä 18–65-vuotiaita potilaita, joille fludarabiinilla, syklofosamidilla ja rituksimabilla (FCR) toteutettava kemoimmunoterapia ei ollut soveltuva.

Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat yleisesti ottaen tasapainossa kohortin 1 haaran A (tsanubrutinibi) ja haaran B (bendamustiini ja rituksimabi) välillä. Molemmissa haaroissa mediaanikä oli 70,0 vuotta. Vähintään 75-vuotiaita oli hieman suurempi osuus haarassa A (26,1 %) kuin haarassa B (22,3 %) ja 65–75-vuotiaita oli hieman suurempi osuus haarassa A (55,2 %) kuin haarassa B (58,4 %). Kohortissa 1 92,7 %:lla potilaista lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (93,7 %:lla haarassa A ja 91,6 %:lla haarassa B). Kohortissa 2 (haaran C tsanubrutinibi) 87,3 %:lla potilaista lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1.

Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat myös yleisesti ottaen samanlaisia kohortin 1 haarassa A (tsanubrutinibi) ja kohortin 2 haarassa C (tsanubrutini).

Kohortissa 1 satunnaistaminen ositettiin iän (alle 65 vuotta tai vähintään 65 vuotta), Binet'n vaiheen (C, A tai B), immunoglobuliinin vaihtelevan osan raskasketjun (IGHV) mutaatiostatuksen (mutatoitunut tai ei-mutatoitunut) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka, Eurooppa tai Aasia-Tyynimeri) suhteen. Yhteensä 479 potilasta satunnaistettiin (hoitoaikeen mukainen [ITT] analyysijoukko), 241 saamaan tsanubrutinibia jatkuvana monoterapiana ja 238 saamaan kuuden hoitajakson verran bendamustiinia ja rituksimabia (BR-hoitoa).

Kohortissa 1 tsanubrutinibihaarassa A olevat potilaat saivat 160 mg kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti eteneni tai ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. Haarassa B olevat potilaat saivat bendamustiinia annoksella 90 mg/m²/vrk kunkin hoitajakson ensimmäisten kahden vuorokauden ajan ja rituksimabia annoksella 375 mg/m² hoitajakson 1 ajan sekä annoksella 500 mg/m² hoitajaksojen 2–6 ajan. Kukin hoitajakso oli noin 28 vuorokauden pituinen. Kohortissa 2 (haara C) potilaat saivat tsanubrutinibia 160 mg kahdesti vuorokaudessa kunnes tauti eteni tai ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta.

Kohortissa 1 ensisijaisena päätetapahtumana oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi riippumaton keskitetty arviointitoimikunta (IRC). Toissijaisiin päätetapahtumiin sisältyi mm. IRC-toimikunnan arvioinnin perusteella määritetty kokonaisvasteen osuus.

Kohortissa 1 etenemisvapaan elinajan seurannan mediaanikesto oli 25,0 kuukautta (vaihteluväli 0,0–41,4). Etenemisvapaan elinajan suhteellinen osuus (PFS osuus) 24 kuukauden kohdalla oli 85,5 % (95 %:n luottamusväli: 80,1; 89,6) tsanubrutinibia saaneilla ja 69,5 % (95 %:n luottamusväli: 62,4; 75,5) BR-hoitoa saaneilla. Kohortissa 2 etenemisvapaan elinajan seurannan mediaanikesto oli 27,9 kuukautta (vaihteluväli: 1,0–38,8) ja etenemisvapaan elinajan suhteellinen osuus 24 kuukauden kohdalla oli 88,9 % (95 %:n luottamusväli: 81,3; 93,6). IRC-toimikunnan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR) kohortissa 2 oli 90,0 % (95 %:n luottamusväli: 82,8; 94,9). IRC-toimikunnan arvioon perustuva mediaaniaika vähintään osittaiseen vasteeseen oli 2,89 kuukautta (vaihteluväli 1,8; 14,2) kohortin 1 tsanubrutinibihaarassa ja 2,86 kuukautta (vaihteluväli: 1,9; 13,9) kohortin 2 tsanubrutinibihaarassa.

Kohortin 1 tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 6. Kohortin 1 molempien haarojen etenemisvapaan elinajan Kaplan-Meier-kuvaajat on esitetty **kuvas** 1.

Taulukko 6: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksesta BGB-3111-304

	Kohortti 1* Potilaat, joilla ei ollut Del(17p) -deleetiota	
Päätetapahtuma	Tsanubrutinibi (N=241)	Bendamustiini + rituksimabi (N=238)
Etenemisvapaa elinaika [†]		
Tapahtumien määrä, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Taudin eteneminen, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Kuolema, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediaani (95 %:n luottamusväli), kuukautta ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1; NE)
Riskitehtävien suhde (95 %:n luottamusväli) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P-arvo ^c	< 0,0001	
Kokonaisvasteisuus [†] % (95 %:n luottamusväli)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Vasteen saaneiden kokonaisosuus: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: täydellinen vaste, CRi: täydellinen vaste ja vaillainainen hematopoieettinen toipuminen, nPR: nodulaarinen osittainen vaste, PR: osittainen vaste, PR-L: osittainen vaste lymfosytoomaan, CI: luottamusväli, NE: ei arvioitavissa, etenemisvapaan elinajan seurannan mediaanikesto oli 25,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 24,6; 25,2).

* ITT-analysijoukko

[†] Riippumattoman keskitetyn arviointitoimikunnan arvioimana.

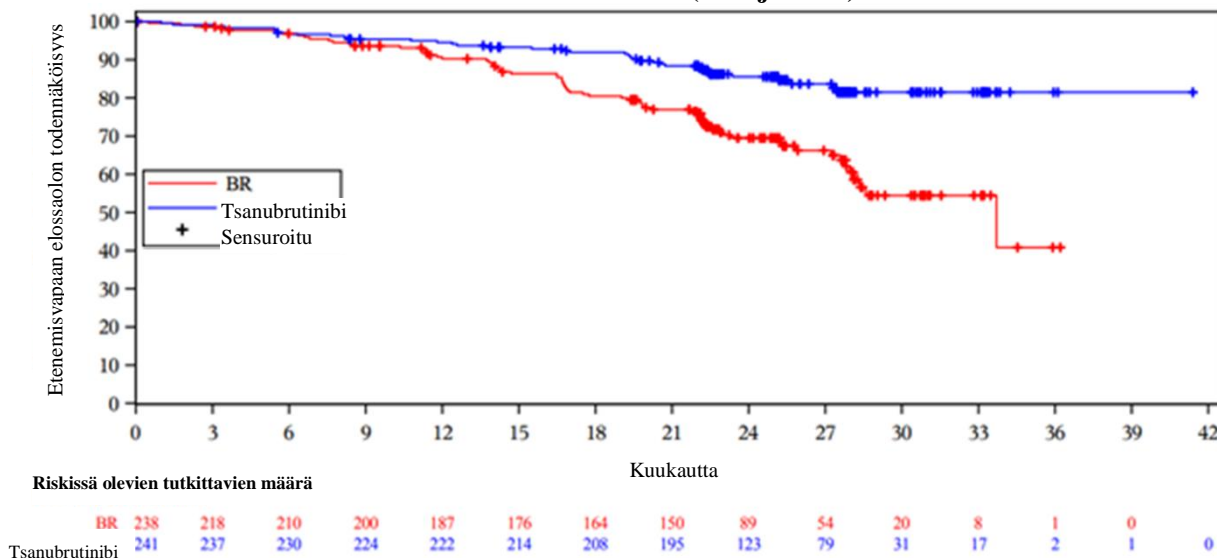
^a Perustuu Kaplan-Meier-estimointiin.

^b Perustuu ositettuun Coxin regressiomalliin, jossa bendamustiini + rituksimabi oli vertailuryhmänä.

^c Perustuu ositettuun log-rank-testiin.

Päivitetystä ad hoc -analyysissä, jossa etenemisvapaan elinajan (PFS) seuranta-ajan mediaanikesto oli 33,5 kuukautta, tutkijan arvioima PFS pysyi samana kuin ensisijaisessa analyysissä, jossa HR oli 0,33 (95 %:n luottamusväli: 0,22–0,48, kuvaileva $P < 0,0001$) tsanubrutinibihaarassa bendamustiini + rituksimabi -haaraan nähden. PFS:n mediaania ei saavutettu tsanubrutinibihaarassa, ja bendamustiini + rituksimabi -haarassa se oli 39,2 kuukautta. 36 kuukauden kuluttua satunnaistamisesta 83,6 % tsanubrutinibihoitoa saaneista potilaista ja 55,1 % bendamustiini + rituksimabi -hoitoa saaneista potilaista arvioitiin olevan etenemisvapaita ja elossa. Seuranta-ajan mediaanikeston ollessa 35,8 kuukautta kokonaiselossaolon (OS) mediaania ei saavutettu kummassakaan haarassa. 36 kuukauden kokonaiselossaolon arvio oli tsanubrutinibihaarassa 90,9 % (95 %:n luottamusväli: 86,3–94,0) ja bendamustiini + rituksimabi -haarassa 89,5 % (95 %:n luottamusväli: 84,2–93,1).

Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaaja IRC-toimikunnan arvioimasta etenemisvapaasta elossaolosta tutkimuksen BGB-3111-304 kohortissa 1 (ITT-joukko)



BGB-3111-305: Vaiheen 3 satunnaistettu tutkimus tsanubrutinibista verrattuna ibrutinibiin potilailla, joilla on uusiutunut/hoitoon reagoimaton (R/R) KLL

BGB-3111-305 on avoin, satunnaistettu, vaiheen 3 aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus. Siihen otettiin mukaan 652 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton KLL vähintään yhden aiemman systeemisen hoidon jälkeen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko tsanubrutinibia 160 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa tai ibrutinibia 420 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Hoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni tai ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta.

Satunnaistaminen ositettiin iän (alle 65-vuotiaat ja vähintään 65-vuotiaat), maantieteellisen alueen (Kiina tai muu kuin Kiina), hoitoon reagoimattomuuden statuksen (kyllä tai ei) ja del(17p)/TP53-mutaatiostatuksen (esiintyy tai ei esiinny) suhteen.

Lähtötilanteen demografiset ja taudin ominaisuudet olivat yleisesti ottaen tasapainossa hoitohaarojen välillä ITT-analysijoukossa ja ensimmäisten 415 satunnaisten potilaan osalta.

ITT-analysijoukossa mediaani-ikä oli 67,0 vuotta tsanubrutinibihaarassa ja 68,0 vuotta ibrutinibihaarassa. Suurimmalla osalla molempien haarojen potilaista lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (97,9 %:lla tsanubrutinibihaarassa; 96,0 %:lla ibrutinibihaarassa). Ensimmäisillä 415 potilaalla havaittiin samanlaiset demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet. Aiempien systeemisen hoidon hoitolinjoiden mediaanimäärä oli 1,0 sekä tsanubrutinibihaarassa (vaihteluväli 1–6) että ibrutinibihaarassa (vaihteluväli 1–8), sekä ITT-analysijoukossa että ensimmäisillä 415 satunnaistetulla potilaalla.

Aiemmin BTK:n estäjällä hoidetut potilaat suljettiin pois tutkimuksesta 305, ja tsanubrutinibin käytöstä aiemman BCL 2:n estäjähoidon jälkeen on saatavilla vain vähän tietoja.

652 potilaan kokonaismäärästä 327 määritettiin saamaan tsanubrutinibimonoterapiaa ja 325 ibrutinibimonoterapiaa. Tehon arviointi perustuu ennalta määritettyyn ITT-joukon 415 ensimmäisen potilaan tiedoilla tehtyyn välianalyysiin. Näistä potilasta 207 oli satunnaistettu saamaan tsanubrutinibimonoterapiaa ja 208 ibrutinibimonoterapiaa. Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 7.

Ensisijaisena päätetapahtumana oli kokonaisvasteisuus (ORR, määritelmänä vähintään osittainen vaste).

Ennalta määriteltynä ORR-välianalyysin ajankohtana, joka tehtiin ensimmäisten 415 satunnaistetun potilaan tiedoilla, tsanubrutinibi osoittautui yhdenveroiseksi ibrutinibin kanssa (yksipuolinen $p < 0,0001$) ja paremmaksi kuin ibrutinibi (kaksipuolinen $p = 0,0006$) tutkimussuunnitelmassa ennalta määritellyssä ensisijaisessa päätetapahtumassa eli tutkijan arvioimassa kokonaisvasteosuudessa. Myös IRC-toimikunnan määrittämän vasteen perusteella todettiin tsanubrutinibin yhdenveroisuus ibrutinibin

kanssa (yksipuolinen $p < 0,0001$). ORR-loppuanalysissä tutkijan arvioima ORR oli edelleen suurempi tsabrutinibihaarassa (79,5 %) kuin ibrutinibihaarassa (71,1 %, deskriptiivinen $p = 0,0133$). Myös IRC-toimikunnan määrittämä ORR oli merkittävästi suurempi tsabrutinibihaarassa kuin ibrutinibihaarassa, ja tsabrutinibin (80,4 %) todettiin olevan parempi kuin ibrutinibi (72,9 %, kaksipuolinen $p = 0,0264$).

Taulukko 7: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksessa BGB-3111-305 (ennalta määritetty ensimmäisten 415 satunnaistetun potilaan välianalyysi) tutkijan (tutkimussuunnitelmassa määritetty ensisijainen päätetapahtuma) ja IRC-toimikunnan arvioimina

Päätetapahtuma	Tutkijan arvioima (tutkimussuunnitelmassa määritetty ensisijainen pätetapahtuma)		IRC-toimikunnan arvioima	
	Tsanubrutinibi (N=207)	Ibrutinibi (N=208)	Tsanubrutinibi (N=207)	Ibrutinibi (N=208)
Kokonaisvasteosuus [§] (ORR) n (%) (95 %:n luottamusväli)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)	158 (76,3) (69,6; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Vasteiden suhteellinen määrä ^a (95 %:n luottamusväli)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Yhdenveroisuus ^b	yksipuolinen p-arvo < 0,0001		yksipuolinen p-arvo < 0,0001	
Paremmuus ^c	kaksipuolinen p-arvo 0,0006		kaksipuolinen p-arvo 0,0121	
Vasteen kesto ^d : 12 kuukauden tapahtumavapaa osuus % (95 %:n luottamusväli)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Kokonaisvasteosuus: (ORR): CR+CRi+nPR+PR, CR: täydellinen vaste, CRi: täydellinen vaste ja vaillinainen hemapioieettinen toipuminen, nPR: nodulaarinen osittainen vaste, PR: osittainen vaste

Tutkijan arvioima vasteen mediaanikesto ei ollut vielä mitattavissa tsanubrutinibihaarassa välianalyysin kohdalla, tutkimuksen seuranta-ajan mediaanikesto oli 15,31 kuukautta (vaihteluväli: 0,1; 23,1) tsanubrutinibihaarassa ja 15,43 kuukautta (vaihteluväli: 0,1; 26,0) ibrutinibihaarassa.

[§] Hypoteesin testaus ORR:n yhdenvertaisuudelle ensimmäisillä 415 satunnaistetulla potilaalla välianalyysin ajankohtana ainoastaan yksipuolisella merkitsevyytasolla 0,005.

^a Vasteiden suhteellinen määrä: arvioitu suhde, joka muodostuu kokonaisvasteesta tsanubrutinibihaarassa jaettuna ibrutinibihaaran kokonaisvasteella.

^b Ositettu testi, jossa vertailtiin nollahypoteesin suhteelliseen vasteiden määrään 0,8558.

^c Ositettu Cochran-Mantel-Haenszelin testi.

^d Kaplan-Meierin estimaatti.

Vasteen saamiseen kuuluva mediaaniaika tutkijan arvioimana ORR-välianalyysin ajankohtana, ensimmäisillä 415 satunnaistetulla potilaalla oli 5,59 kuukautta (vaihteluväli: 2,7; 14,1) tsanubrutinibihaarassa ja 5,65 kuukautta (vaihteluväli: 2,8; 16,7) ibrutinibihaarassa. IRC-toimikunnan arvioimat tulokset olivat samansuuntaisia (5,55 kuukautta tsanubrutinibihaarassa ja 5,63 kuukautta ibrutinibihaarassa). ORR-loppuanalysissä, joka tehtiin kaikkien 652 satunnaistetun potilaan tiedoilla, vasteen saamiseen kuuluva mediaaniaika oli ennallaan (5,59 kuukautta tsanubrutinibihaarassa vs. 5,65 kuukautta ibrutinibihaarassa tutkijan arvioimana ja 5,52 kuukautta tsanubrutinibihaarassa vs. 5,62 kuukautta ibrutinibihaarassa IRC-toimikunnan arvioimana.)

Potilailla, joilla oli del(17p)-mutaatio ensimmäisten 415 satunnaistetun potilaan joukossa, tutkijan arvioiman ORR oli 83,3 % (95 %:n luottamusväli 62,5; 95,3; 20/24 potilaalla) tsanubrutinibihaarassa

ja 53,8 % (95 %:n luottamusväli 33,3; 73,4; 14/26 potilaalla) ibrutinibihaarassa. IRC-toimikunnan arvion perusteella ORR oli 79,2 % (95 %:n luottamusväli 57,8; 92,9; 19/24 potilaalla) tsanubrutinibihaarassa ja 61,5 % (95 %:n luottamusväli 40,6; 79,8; 16/26 potilaalla) ibrutinibihaarassa. ORR-loppuanalyysissä, joka tehtiin kaikkien 652 satunnaistetun potilaan tiedoilla, tutkijan arvioima ORR oli 86,7 % (95 %:n luottamusväli 73,2; 94,9; 39/45 potilaalla, joilla oli del(17p)-mutaatio) tsanubrutinibihaarassa ja 64,0 % (95 %:n luottamusväli 49,2; 77,1; 32/50 potilaalla, joilla oli del(17p)-mutaatio) ibrutinibihaarassa.

ORR-välialueanalyysin kohdalla kaikkien 652 tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden, 12 kuukauden tapahtumavapaat osuudet olivat tutkijan arvioimana 93,3 % (95 %:n luottamusväli 75,8; 86,4) tsanubrutinibihaarassa ja 83,1 % (95 %:n luottamusväli 77,3; 87,6) ibrutinibihaarassa. IRC-toimikunnan arvioimat 12 kuukauden tapahtumavapaat osuudet olivat 90,4% (95%:n luottamusväli 85,7, 93,6) tsanubrutinibihaarassa ja 81,7% (95%:n luottamusväli 75,8, 86,4) ibrutinibihaarassa. Tutkimuksen seurannan keston mediaani oli 24,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,1; 34,1) tsanubrutinibihaarassa ja 23,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,1; 37,0) ibrutinibihaarassa ORR-loppuanalyysin kohdalla. 24 kuukauden tapahtumavapaat osuudet olivat tutkijan arvioimana 78,4 % (95 %:n luottamusväli 72,3; 83,4) tsanubrutinibihaarassa ja 63,6 % (95 %:n luottamusväli 56,5; 69,8) ibrutinibihaarassa. IRC-toimikunnan arvioimat 24 kuukauden tapahtumavapaat osuudet olivat 77,4 % (95 %:n luottamusväli 71,2; 82,4) tsanubrutinibihaarassa ja 65,8 % (95 %:n luottamusväli 58,9; 71,9) ibrutinibihaarassa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset BRUKINSA-valmisteen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä lymfoplasmasyyttisen lymfooman hoidossa ja kypsien B-solukasvainien hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tsanubrutinibin maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) ja plasman lääkepitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) lisääntyvät suhteessa annokseen annosalueella 40–320 mg (0,13–1 kertaa suositeltu kokonaisvuorokausiannos). Toistuvan yhden viikon aikaisen annon jälkeen havaittiin vähäistä tsanubrutinibin systeemistä kertymistä.

Tsanubrutinibin vakaan tilan päivittäisen AUC-arvon geometrinen keskiarvo (%CV) on 2,099 (42 %) ng·h/ml 160 mg:n kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen ja 1,917 (59 %) 320 mg:n kerran vuorokaudessa annon jälkeen. Tsanubrutinibin vakaan tilan C_{max} -pitoisuuden geometrinen keskiarvo (%CV) on 299 (56 %) ng/ml 160 mg:n kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen ja 533 (55 %) 320 mg:n kerran vuorokaudessa annon jälkeen.

Imeytyminen

Tsanubrutinibin t_{max} -ajan mediaani on 2 tuntia. Tsanubrutinibin AUC-arvossa tai C_{max} -pitoisuudessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja rasvapitoisen aterian (noin 1 000 kilokaloria, 50 % kokonaiskaloripitoisuudesta peräisin rasvasta) annon jälkeen terveillä tutkittavilla.

Jakautuminen

Tsanubrutinibin ilmeisen vakaan tilan jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (%CV) terminaalivaiheen aikana (V_z/F) oli 522 l (71 %). Tsanubrutinibin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 94-prosenttista ja veren ja plasman välinen suhde oli 0,7–0,8.

Metabolia

Tsanubrutinibi metaboloituu pääasiassa sytokromi P450(CYP)3A:n välityksellä.

Eliminaatio

Tsanubrutinibin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 2–4 tuntia 160 mg:n tai 320 mg:n kerta-annoksen suun kautta annon jälkeen. Tsanubrutinibin ilmeisen oraalisen puhdistuman geometrinen keskiarvo (%CV) terminaalivaiheen aikana oli 128 (61 %) L/h. Terveille tutkittaville annetun 320 mg:n radioleimatun tsanubrutinibin kerta-annoksen jälkeen noin 87 % annoksesta erittyi ulosteeseen (38 % muuttumattomana) ja 8 % virtsaan (alle 1 % muuttumattomana).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iällä (19–90 vuotta; keskimääräinen ikä $65 \pm 12,5$ vuotta) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsanubrutinibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin (N=1 291) perusteella.

Pediatriset potilaat

Tsanubrutinibilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia alle 18-vuotiailla potilailla.

Sukupuoli

Sukupuolella (872 miestä ja 419 naista) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsanubrutinibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Rotu

Rodulla (964 valkoihoista, 237 aasialaista, 30 tummaihoista ja 25 muuksi luokiteltua) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsanubrutinibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Kehonpaino

Kehonpainolla (36–149 kg, keskimääräinen paino $76,5 \pm 16,9$ kg) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta tsanubrutinibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin (N=1 291) perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Tsanubrutinibi eliminoituu vain vähän munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] ≥ 30 ml/min Cockcroft-Gault-yhtälöllä arvioituna) ei ollut vaikutusta tsanubrutinibialtistukseen. Analyysi perustui 362 potilaaseen, joilla munuaisten toiminta oli normaalia, 523 lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavaan potilaaseen, 303 kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaan potilaaseen, 11 vaikeaa munuaisten vajaatoimintaan sairastavaan potilaaseen ja yhteen loppuvaiheen munuaistautia (ESRD) sairastavaan potilaaseen. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja dialyysin vaikutuksia tsanubrutinibin farmakokinetiikkaan ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Tsanubrutinibin kokonais-AUC-arvo suureni 11 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla tutkittavilla, 21 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavilla tutkittavilla ja 60 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Tsanubrutinibin sitomaton AUC-arvo suureni 23 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastavilla tutkittavilla, 43 % kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastavilla tutkittavilla

ja 194 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Child-Pugh-luokan pistemäärän, lähtötason seerumin albumiinin, lähtötason seerumin bilirubiinin ja lähtötason protrombiiniajan ja sitomattoman tsanubrutinibin AUC-arvon välillä havaittiin merkittävä korrelaatio.

In vitro -tutkimukset

CYP-entsyymit

Tsanubrutinibi on heikko CYP2B6:n ja CYP2C8:n induktori. Tsanubrutinibi ei ole CYP1A2:n induktori.

Samanaikainen anto kuljetussubstraattien/estäjien kanssa

Tsanubrutinibi on todennäköisesti P-gp:n substraatti. Tsanubrutinibi ei ole OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n, OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti tai estäjä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimus osoitti, että tsanubrutinibin ja rituksimabin välisen farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuus on pieni ja tsanubrutinibi ei todennäköisesti häiritse CD20-vasta-aineiden aikaansaamaan ADCC-vaikutusta.

In vitro-, *ex vivo*- ja eläinkokeet osoittivat, että tsanubrutinibilla ei ollut vaikutuksia tai oli vain vähäisiä vaikutuksia verihituleiden aktivoitumiseen, glykoproteiiniykspressioon ja veritulppien muodostumiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Tsanubrutinibin yleiset toksikologiset profiilit määriteltiin suun kautta Sprague-Dawley-rotilla enintään 6 kuukauden pituisen hoidon osalta ja beaglekoirilla enintään 9 kuukauden pituisen hoidon osalta.

Rotilla toistetun annoksen tutkimuksissa, joissa hoito kesti enintään 6 kuukautta, testituotteeseen liittyvä kuolleisuus havaittiin annoksella 1000 mg/kg/vrk (81x kliininen AUC) histopatologisin löydöksin ruoansulatuskanavassa. Muut löydökset liittyivät pääasiassa haimaan (atrofia, fibroplasia, hemorragia ja/tai tulehduksellinen soluinfiltroatio) annoksilla ≥ 30 mg/kg/vrk (3x kliininen AUC), nenää/suuta/silmiä ympäröivään ihoon (tulehduksellinen soluinfiltroatio, eroosio/haavauma) annoksesta 300 mg/kg/vrk (16x kliininen AUC) ja keuhkoihin (makrofageja keuhkorakkuloissa) annoksella 300 mg/kg/vrk. Kaikki nämä löydökset katosivat täysin tai osittain 6 viikon toipumisen jälkeen, paitsi haimalöydökset, joita ei pidetty kliinisesti relevantteina.

Koirilla toistetun annoksen tutkimuksissa, joissa hoito kesti enintään 9 kuukautta, testituotteeseen liittyvät löydökset havaittiin lähinnä ruoansulatuskanavassa (pehmeät/vetiset/limaiset ulosteet) ja ihossa (ihottuma, punainen värimuutos ja paksuuntuminen/hilseily) mesentrisissä, mandibulaarisissa ja suoliston imusolmukkeissa ja pernassa (lymfoidi depleetio tai erytrofagosytoosi) annoksilla alkaen 10 mg/kg/vrk (kolminkertainen kliiniseen AUC-arvoon nähden) annokseen 100 mg/kg/vrk saakka (18x kliininen AUC). Kaikki nämä löydökset katosivat täysin tai osittain 6 viikon toipumisen jälkeen.

Karsinogeenisuus/genotoksisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty tsanubrutinibilla.

Tsanubrutinibi ei ollut mutageeninen bakteerien mutageenisuusanalyysissä eikä klastogeeninen kromosomien aberratioanalyysissä nisäkkäiden (CHO) soluissa eikä klastogeeninen *in vivo* luuytimen mikrotuma-analyysissä rotilla.

Kehitys- ja lisääntymistoksisuus

Yhdistetty urosten ja naarasten hedelmällisyyttä ja varhaisvaiheen alkion kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla suun kautta annettavan tsanubrutinibin annoksilla 30, 100 ja 300 mg/kg/vrk. Urosten tai naarasten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu, mutta suurimmalla testatulla annoksella havaittiin morfologisia poikkeavuuksia siemennesteessä ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä. Annos 100 mg/kg/vrk on noin 13-kertaa suurempi kuin ihmisen terapeuttinen altistus.

Alkion ja sikiön kehitystä koskevia toksisuustutkimuksia on tehty sekä rotilla että kaniineilla. Tsanubrutinibia annettiin suun kautta tiineille rotille organogeneesin aikana annoksilla 30, 75 ja 150 mg/kg/vrk. Sydämen epämuodostumia (2- tai 3-kammioisia sydämiä, joiden esiintymistiheys oli 0,3–1,5 %) havaittiin kaikilla annostasoilla ilman emoon kohdistuvaa toksisuutta. Annos 30 mg/kg/vrk on noin viisi kertaa suurempi kuin ihmisen terapeuttinen altistus.

Tsanubrutinibin anto tiineille kaniineille organogeneesin aikana annoksilla 30, 70 ja 150 mg/kg/vrk aiheutti implantaation jälkeisen keskenmenon suurimmalla annoksella. Annos 70 mg/kg on noin 25 kertaa suurempi kuin ihmisen terapeuttinen altistus, ja siihen liittyi emotoksisuutta.

Ennen syntymää ja syntymän jälkeen tehdyssä kehitystoksisuustutkimuksessa tsanubrutinibia annettiin rotille suun kautta annoksilla 30, 75 ja 150 mg/kg/vrk implantaatiosta alkaen vieroitukseen saakka. Keskisuuren ja suuren annoksen saaneiden ryhmien jälkeläisillä ilmeni ruumiinpainon vähentymistä vierottamista edeltävänä aikana, ja kaikissa annosryhmissä ilmeni haitallisia silmälöydöksiä (esim. kaihi, ulkoneva silmä). 30 mg/kg/vrk:n annos on noin viisi kertaa suurempi kuin ihmisen terapeuttinen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Vedetön, kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Sellakkalasite (E904)
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenisoljain. Yksi purkki sisältää 120 kovaa kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti
Puh: +353 1 566 7660
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1576/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): Jotta voidaan edelleen vahvistaa tsanubrutinibin tehokkuus ja turvallisuus potilailla, joilla on R/R MZL, myyntiluvan haltija toimittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisen tehokkuustutkimuksen (PAES) lopullisen tutkimusraportin: Tutkimus BGB-3111-308: maailmanlaajuinen, vaiheen 3, avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa verrataan tsanubrutinibia plus rituksimabia lenalidomidiin plus rituksimabiin potilailla, joilla on uusiutunut/hoitoon reagoimaton marginaalivyöhykkeen lymfooma (NCT05100862).</p>	<p>vuosineljänneksen 4 2028 mennessä</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRUKINSA 80 mg kovat kapselit
tsanubrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg tsanubrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
120 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Irlanti
Puh: +353 1 566 7660
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1576/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

BRUKINSA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BRUKINSA 80 mg kovat kapselit
tsanubrutinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg tsanubrutinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1576/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

BRUKINSA 80 mg kovat kapselit tsanubrutinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä BRUKINSA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BRUKINSA-valmistetta
3. Miten BRUKINSA-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. BRUKINSA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä BRUKINSA on ja mihin sitä käytetään

BRUKINSA on syöpälääke, joka sisältää vaikuttava aineen tsanubrutinibia. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääker ryhmään. Tämä lääke vaikuttaa salpaamalla Brutonin tyrosiinikinaasin, elimistössä esiintyvän proteiinin, joka auttaa syöpäsoluja kasvamaan ja pysymään elossa. Salpaamalla tämän proteiinin BRUKINSA vähentää syöpäsolujen määrää ja hidastaa syövän pahenemista.

BRUKINSA-valmistetta käytetään Waldenströmin makroglobulinemian hoitoon (joka tunnetaan myös nimellä lymfoplasmasyttinen lymfooma). Se on B-lymfosyyteiksi kutsuttaviin valkosoluihin vaikuttava syöpätyyppi, joka tuottaa liikaa IgM-nimistä proteiinia.

Tätä lääkettä käytetään, kun sairaus on uusiutunut tai hoito ei ole toiminut, tai potilaille, jotka eivät voi saada solunsalpaajahoitoa yhdessä vasta-aineen kanssa.

BRUKINSA-valmistetta käytetään lisäksi marginaalivyyhykkeen lymfooman hoitoon. Myös se on syöpätyyppi, joka vaikuttaa B-lymfosyytteihin tai B-soluihin. Marginaalivyyhykkeen lymfoomassa epänormaalit B-solut lisääntyvät liian nopeasti ja elävät liian pitkään. Tämä voi aiheuttaa kehon luonnolliseen puolustukseen kuuluvien elinten, kuten imusolmukkeiden ja pernan laajenemista. Epänormaaleilla B-soluilla voi myös olla vaikutusta eri elimiin, kuten vatsaan, sylkirauhasiin, kilpirauhaseen, silmiin, keuhkoihin, luuytimeen ja vereen. Potilaille voi olla kuumetta, painon alenemista, väsymystä ja yöhikoilua, mutta myös oireita, jotka riippuvat siitä, minne lymfooma on kehittynyt. Tätä lääkettä käytetään, kun sairaus on uusiutunut tai hoito ei ole toiminut.

BRUKINSA-valmistetta käytetään myös kroonisen lymfosyyttisen leukemian (KLL) hoitoon. KLL on toinen B-soluihin vaikuttava syöpätyyppi, joka liittyy imusolmukkeisiin. Tätä lääkettä käytetään potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu KLL:n vuoksi, tai kun sairaus on uusiutunut tai ei ole reagoinut aiempaan hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat BRUKINSA-valmistetta

Älä ota BRUKINSA-valmistetta

jos olet allerginen tsanubrutinibile tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat BRUKINSA-valmistetta

- jos sinulla on joskus ollut epätavallisia mustelmia tai verenvuotoa tai sinulla on käytössä jokin verenvuotoriskiä suurentava lääke tai ravintolisä (ks. kohta ”**Muut lääkevalmisteet ja BRUKINSA**”). Jos olet äskettäin ollut leikkauksessa tai suunnittelet leikkausta, lääkäri saattaa pyytää sinua lopettamaan BRUKINSA-valmisteen käytön lyhyeksi ajaksi (3–7 päiväksi) ennen leikkausta tai hammashoitotoimenpidettä ja sen jälkeen.
- jos sinulla on tai on ollut epäsäännöllinen syke tai vakava sydämen vajaatoiminta tai jos sinulla on ollut jokin seuraavista: hengästyminen, heikkous, huimaus, kevyt olo päässä, pyörtyminen tai pyöritys, rintakipu tai turvonnut jalat
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulle on ilmoitettu, että sinulla on korkeampi infektioriski. Sinulle voi tulla virus-, bakteeri- tai sieni-infektioita BRUKINSA-hoidon aikana seuraavien mahdollisin oirein: kuume, vilunväristykset, heikkous, sekavuus, kehon säröt, vilustumisen tai flunssan kaltaiset oireet, väsymyksen tai hengenahdistuksen tunne, ihon tai silmien keltaisuus (keltatauti).
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla on mahdollisesti B-hepatiitti. Tämä johtuu siitä, että BRUKINSA voi aiheuttaa hepatiitti B:n aktivoitumisen uudelleen. Lääkäri tarkistaa potilaan huolellisesti näiden infektion merkkien varalta ennen hoidon aloittamista.
- jos sinulla on maksa- tai munuaisongelmia.
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa, varsinkin jos se saattaa vaikuttaa siihen, miten ruoka tai lääkkeet imeytyvät mahastasi tai suolistostasi
- jos sinulla on vastikään ollut pieni veren punasolujen määrä, infektiota torjuvien solujen tai verihiutaleiden määrä veressä.
- jos sinulla on ollut karsinoomia aiemmin ihosyöpä mukaan lukien (esim. tyvisolukarsinooma tai okasolukarsinooma). Käytä aurinkosuojaa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Testit ja tarkastukset ennen hoitoa ja hoidon aikana

Laboratoriokokeet voivat osoittaa lymfocytoosia, veren valkosolujen (eli lymfosyyttien) lisääntymistä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Tämä on odotettavissa ja voi kestää muutaman kuukauden. Tämä ei välttämättä tarkoita, että verisyöpäsi olisi pahenemassa. Lääkäri tarkistaa veriarvosi ennen hoitoa ja hoidon aikana, ja harvoissa tapauksissa lääkärin on ehkä annettava sinulle toista lääkettä. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mitä testituloksesi tarkoittavat.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS): Epätavallisia kemikaalien pitoisuuksia veressä, minkä aiheuttajana on nopea syöpäsolujen hajoaminen, on todettu syöpähoidon aikana ja joskus jopa ilman hoitoa. Tämä voi johtaa munuaisten toiminnan muutoksiin, epänormaaliin sydämensykkeeseen tai kouristuskohtauksiin. Sinua hoitava lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen voi tehdä verikokeita tuumorilyysioireyhtymän varalta.

Lapset ja nuoret

BRUKINSA-valmistetta ei saa käyttää lapsille eikä nuorille, koska se ei todennäköisesti toimi heille.

Muut lääkevalmisteet ja BRUKINSA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita

ja ravintolisä. Tämä johtuu siitä, että BRUKINSA voi vaikuttaa siihen, miten jotkin lääkkeet toimivat. Jotkin lääkkeet voivat myös vaikuttaa siihen, miten BRUKINSA toimii.

BRUKINSA voi aiheuttaa verenvuotojen tulemistä helpommin. Tämä tarkoittaa sitä, että sinun on kerrottava lääkärille, jos käytät muita verenvuotoriskiä lisääviä lääkkeitä. Näitä lääkkeitä ovat mm:

- asetyylisalisyylihappo (aspiriini) ja steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten ibuprofeeni ja naprokseeni
- antikoagulantit (verenohennuslääkkeet), kuten varfariini, hepariini ja muut verihyytymien hoitoon tai estämiseen tarkoitetut lääkkeet
- ravintolisät, jotka voivat lisätä verenvuotoriskiä, kuten kalaöljy, E-vitamiini tai pellavansiemenet.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat BRUKINSA-valmistetta.

Kerro myös lääkärille, jos käytät mitä tahansa seuraavista lääkkeistä. BRUKINSA-valmisteen tai muiden lääkkeiden vaikutukset voivat muuttua, jos käytät BRUKINSA-valmistetta jonkin seuraavista lääkkeistä kanssa:

- bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet – siprafloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, nafsilliini tai rifampisiini
- sieni-infektioiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet – flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
- HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet – efavirensi, etraviriini, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri
- solunsalpaajahoitoon liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon tarkoitettu lääke - aprepitantti
- masennuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet – fluvoksamiini, mäkikuisma
- kinaasin estäjäksi kutsuttu, muiden syöpien hoitoon tarkoitettu lääke – imatinibi
- korkean verenpaineen tai rintakivun hoitoon tarkoitetut lääkkeet – bosentaani, diltiatseemi, verapamiili
- sydänlääkkeet / rytmihäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet – digoksiini, dronedaroni, kinidiini
- kouristuskohautusten estoon, epilepsian hoitoon tai trigeminaalinelialgiaksi kutsutun kivuliaan kasvojen sairauden hoitoon tarkoitetut lääkkeet – karbamatsepiini, mefenytoliini, fenytoiini
- migreenien ja klusteripäänsärkyjen hoitoon tarkoitetut lääkkeet - dihydroergotamiini, ergotamiini
- äärimmäisen uneliaisuuden ja muiden uniongelmiin hoitoon tarkoitettu lääke – modafiniili
- psykoosin ja Touretten häiriön hoitoon tarkoitettu lääke – pimotsidi
- anestesia-aineet – alfentaniili, fentanyl
- immunosuppressiivisiksi lääkeaineiksi kutsutut lääkkeet – siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi

BRUKINSA ruuan kanssa

Greippimehua tai Sevillan appelsiineja (kirpeitä appelsiineja, pomeranssi) on nautittava varoen niihin aikoihin kun otat BRUKINSA-valmistetta. Tämä johtuu siitä, että ne voivat lisätä BRUKINSA-valmisteen määrää veressäsi.

Raskaus ja imetys

Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi. BRUKINSA-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei tiedetä, voiko BRUKINSA-valmistetta vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää BRUKINSA-hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan hoidon jälkeen, jotta välttyään raskaaksi tulemiselta BRUKINSA-hoidon aikana. Este-ehkäisymenetelmää (esim. kondomeja) on käytettävä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden, kuten ehkäisytablettien tai -laitteiden lisäksi.

- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi.
- Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa imettää. BRUKINSA voi siirtyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

BRUKINSA-valmisteen ottamisen jälkeen voi esiintyä väsymystä tai huimausta. Se voi vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

BRUKINSA sisältää natriumia

BRUKINSA sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten BRUKINSA-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 320 mg (4 kapselia) vuorokaudessa *joko* 4 kapselia kerran vuorokaudessa *tai* 2 kapselia aamulla ja 2 kapselia illalla.

Lääkäri voi muuttaa annosta.

Ota kapselit suun kautta vesilasillisen kanssa ruoan kanssa tai aterioiden välillä.

Ota kapselit suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

BRUKINSA-kapselit toimivat parhaiten, kun ne niellään kokonaisina. Niele tämän vuoksi kapselit kokonaisina. Älä avaa, riko tai pureskele niitä.

Jos otat enemmän BRUKINSA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän BRUKINSA-valmistetta kuin sinun pitäisi, keskustele heti lääkärin kanssa. Ota kapselipakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa BRUKINSA-valmistetta

Jos sinulta jää annos väliin, ota se seuraavaan aikataulunmukaiseen aikaan ja palaa normaaliin aikatauluun. Jos otat BRUKINSA-valmisteen kerran päivässä, ota seuraava annos seuraavana päivänä. Jos otat lääkkeen kahdesti päivässä, aamulla ja illalla, ja unohdat ottaa sen aamulla, ota seuraava annos illalla. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kapselin. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa siitä, milloin otat seuraavan annoksen.

Jos lopetat BRUKINSA-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta BRUKINSA-valmisteen käyttö ja kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- kutiava epätasainen ihottuma, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus – olet voinut saada allergisen reaktion lääkkeestä.

Kerro heti lääkärille, jos huomaat minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- kuume, vilunväristykset, kehon särky, väsymyksen tunne, vilustumis- tai flunssaoireet, hengenahdistus, tiheä ja kivulias virtsaaminen – nämä voivat olla merkkejä infektiosta (virus-, bakteri- tai sieni-infektiosta). Niitä voivat olla nenän, onteloiden tai kurkun infektiot (ylähengitystieinfektio), keuhkokuume tai virtsateiden infektiot.
- huimaus
- yskä
- mustelmat tai lisääntynyt taipumus saada mustelmia; ruhjeet
- verenvuoto
- verta virtsassa
- ripuli; lääkäri saattaa joutua antamaan sinulle nestettä ja suolakorvaushoitoa tai toista lääkettä
- ummetus
- ihottuma
- lihaskipu ja luukivut
- väsymys
- korkea verenpaine
- verikokeiden tulokset, jotka osoittavat verisolujen määrän vähentyneen. Lääkärin on teetettävä verikokeita BRUKINSA- hoidon aikana verisolujen määrän tarkistamiseksi.

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- keuhkoinfektio (alahengitysteiden infektio)
- hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen (jos sinulla on ollut hepatiitti B, se voi uusiutua)
- pienet vuotopisteet ihon alla
- nenäverenvuoto
- nopea syke, väliin jääneet sydämenlyönnit, heikko tai epätasainen pulssi, pyörrytys, hengenahdistus, epämukava tunne rinnassa (sydämen rytmivaivojen oireita)
- heikotus
- ihon kutina
- käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus

Harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- suoliston verenvuoto (verta ulosteessa)
- epätavallisia kemikaalien pitoisuuksia veressä, minkä aiheuttajana on nopea syöpäsolujen hajoaminen, on todettu syöpähoidon aikana ja joskus jopa ilman hoitoa (tuumorilyysioireyhtymä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. BRUKINSA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen viimeisen käyttöpäivän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä BRUKINSA sisältää

- Vaikuttava aine on tsanubrutinibi. Yksi kova kapseli sisältää 80 mg tsanubrutinibia.
- Muut aineet ovat:
 - kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, natriumlauryylisulfaatti (E487), vedetön kolloidinen piidioksidi ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”BRUKINSA sisältää natriumia”).
 - kapselin kuori: liivate ja titaanidioksidi (E171)
 - painomuste: sellakkalasite (E904), musta rautaoksidi (E172) ja propyleeniglykoli (E1520).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

BRUKINSA on valkoinen tai luonnonvalkoinen kova kapseli, jonka toisella puolella on mustalla musteella merkintä ”ZANU 80”.

Kapselit toimitetaan muovisessa purkissa, joka on varustettu lapsiturvallisella sulkimella. Yksi purkki sisältää 120 kovaa kapselia.

Myyntiluvan haltija

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti
Puh: +353 1 566 7660
Sähköposti: bg.ireland@beigene.com

Valmistaja

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi joukuussa 2021

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT YHDEN VUODEN
MARKKINOINTISUOJAA KOSKEVASTA PYYNNÖSTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **yhden vuoden markkinointisuoja**

Lääkevalmistekomitea on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ottaen huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 11 kohdan määräykset ja katsoo, että uuden terapeuttisen käyttöaiheen kliininen hyöty on merkitsevä aiempiin hoitoihin nähden. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa.