

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRUKINSA 80 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg zanubrutiniibi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Valge kuni valkjas läbipaistmatu kõvakapsel pikkusega 22 mm, millel on musta tindiga märgistus „ZANU 80”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BRUKINSA on monoteraapiana näidustatud Waldenströmi makroglobulineemia raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat ravi, või esmavaliku ravimina patsientidele, kellele ei sobi kemoimmunoteraapia.

BRUKINSA on monoteraapiana näidustatud marginaaltsooni lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat anti-CD20-põhist ravi.

BRUKINSA on monoteraapiana näidustatud kroonilise lümfotsüüt leukeemia raviks täiskasvanud patsientidel.

BRUKINSA kombinatsioonis obinutuzumabiga on näidustatud refraktaarse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset raviskeemi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Zanubrutiniibi soovitatav ööpäevane annus on 320 mg. Ööpäevase annuse võib võtta kas üks kord ööpäevas (neli 80 mg kapslit) või jagatuna kaheks 160 mg annuseks kaks korda ööpäevas (kaks 80 mg kapslit). Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

BRUKINSA kombinatsioonis obinutuzumabiga

Zanubrutiniibi peab manustama enne obinutuzumabi infusiooni. Soovitatav annus on 1000 mg obinutuzumabi intravenoosselt 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval ning 2. kuni 6. tsüklini iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Arsti äranägemisel võib obinutuzumabi manustada mitte 1000 mg 1. tsükli 1. päeval, vaid 100 mg 1. tsükli 1. päeval ja 900 mg 2. päeval. Obinutuzumabi võib määrata ka säilitusraviks (üks infusioon iga kahe kuu järel kuni kahe aasta jooksul). Lisateavet annustamise (sh igale infusioonile eelneva premedikatsiooni) kohta lugege obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

3. ja kõrgema astme kõrvaltoimete korral on soovitatav zanubrutiniibi annuse muutmine esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Näht	Kõrvaltoime esinemine	Annuse muutmine (algannus: 320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas)
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus	Esmakordne	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taastunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: Jätkata annusega 320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas
≥ 3. astme febriilne neutropeenia		
3. astme trombotsütopeenia koos olulise verejooksuga	Teisel korral	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taandunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: jätkata annusega 160 mg üks kord ööpäevas või 80 mg kaks korda ööpäevas
4. astme neutropeenia (kestab järjest > 10 päeva)		
4. astme trombotsütopeenia (kestab järjest > 10 päeva)	Kolmandal korral	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taandunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: jätkata annusega 80 mg üks kord ööpäevas
	Neljandal korral	Lõpetada BRUKINSA manustamine

Asümptomaatilist lümfotsütoosi ei tohi pidada kõrvaltoimeks ja need patsiendid peavad jätkama BRUKINSA kasutamist.

Annuse muutmise kohta obinutuzumabi kõrvaltoimete ilmnemisel lugege obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse muutmine samaaegse ravi korral

Annuse muutmine kasutamiseks koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2):

Tabel 2. Soovitatavad annuse muutmised samaaegsel manustamisel teiste ravimitega

CYP3A	Samaaegselt manustatav ravim	Soovitatav annus
Inhibeerimine	Tugev CYP3A inhibiitor (nt posakonasool, vorikonasool, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir)	80 mg üks kord ööpäevas

CYP3A	Samaaegselt manustatav ravim	Soovitav annus
	Mõõdukas CYP3A inhibiitor (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, diltiaseem, dronedaroon, flukonasool, verapamiil, aprepitant, imatiniib, greibimahl, pomerantsid)	160 mg üks kord ööpäevas või 80 mg kaks korda ööpäevas
Indutseerimine	Tugev CYP3A indutseerija (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna) Mõõdukas CYP3A indutseerija (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin)	Vältida samaaegset kasutamist; kaaluda alternatiivseid, CYP3A-d vähem indutseerivaid aineid

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annuse tõttu ei tohi võtta kahekordset annust. Kui annust ei võetud ettenähtud ajal, tuleb järgmine annus võtta tavapärase annustamise kava kohaselt.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ ml/min}$, hinnatud Cockcroft-Gaulti valemi järgi) ei soovitata annust muuta. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega ($n = 12$) patsientide kohta on vähe andmeid. Raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) või dialüüsi saavaid patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' aste A) või mõõduka (Child-Pugh' aste B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiente raviti BRUKINSA kliinilistes uuringutes. BRUKINSA soovitatav annus raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientidele on 80 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas. BRUKINSA ohutust raske maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud. Neid patsiente tuleb jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Lapsed

BRUKINSA ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

BRUKINSA on suukaudseks kasutamiseks. Kõvakapsleid võib võtta koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleb anda juhised neelata kapslid koos veega tervelt alla ning mitte avada, purustada ega närida kapsleid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine

BRUKINSAt saanud patsientidel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud verejookse. Patsientidel on teatatud 3. astme või kõrgema astme verejooksudest, sealhulgas koljusisesest ja seedetrakti verejooksust, hematuuriast ja hemotooraksist (vt lõik 4.8). Hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel esines mis tahes astme veritsusi, sealhulgas purpuri ja petehhiaid. Veritsemise tekkemehhanism ei ole hästi teada.

BRUKINSAt võib suurendada veritsemisriski patsientidel, kes saavad trombotsüütidevastast ravi või antikoagulante, ning patsiente tuleb jälgida veritsusnähtude osas. 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vajalik muuta annust vastavalt soovitudele (vt lõik 4.2). Samalaadsetelt BRUKINSAga ei tohi manustada varfariini ega muid K-vitamiini antagonistide. Patsiente tuleb jälgida veritsemise nähtude ja sümptomite suhtes ning jälgida vererakkude arvu. Koos BRUKINSAga manustamisel tuleb kaaluda antikoagulant- või antiagregantide riske ja kasu. Tuleb kaaluda kasu/riski suhet zandubrutiniibi manustamise katkestamisel 3 kuni 7 päevaks enne ja pärast operatsiooni, sõltuvalt operatsiooni tüübist ja veritsuse riskist.

Infektsioonid

BRUKINSAt saavatel patsientidel on esinenud surmaga lõppenud ja mittefataalseid infektsioone (sealhulgas bakteriaalseid, viiruslikke või seeninfektsioone või sepsist) ja oportunistlikke infektsioone (nt herpesviirusinfektsioon, krüptokokkinfektsioon, *Aspergillus*'e ja *Pneumocystis jirovecii* infektsioonid). Patsientidel esines 3. või kõrgema astme infektsioone (vt lõik 4.8). Kõige sagedamini 3. või kõrgema astme infektsioon oli kopsupõletik. On esinenud ka infektsioone B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumise tõttu. Enne ravi alustamist BRUKINSAga tuleb määrata patsientide HBV staatus. Patsientidel, kellel on HBV-test positiivne või on B-hepatiidi positiivne seroloogia, on soovitatav konsulteerida enne ravi alustamist maksahaiguste eriarstiga. Patsiente tuleb jälgida ja ravida ravijuhiste järgi, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist. Patsientidel, kellel on suurem infektsioonirisk, tuleb kaaluda profülaktikat vastavalt tavaravi juhiste. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt.

Tsütopeenia

BRUKINSAt saanud patsientidel esines laboratoorsete analüüside põhjal 3. või 4. astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat (vt lõik 4.8). Ravi ajal tuleb kord kuus jälgida vererakkude arvu (vt lõik 4.2).

Teised esmased pahaloomulised kasvaja

BRUKINSAt saanud patsientidel on esinenud teise esmase pahaloomulise kasvaja tekkimist, sealhulgas nahavälist kartsinoomi. Kõige sagedasem teine esmane pahaloomuline kasvaja oli nahavähk (naha basaalkarvuline kartsinoom ja naha lamerakk-kartsinoom). Patsientidel tuleb soovitada kasutada päikesekaitset.

Kodade virvendus ja kodade laperdus

BRUKINSAt saanud patsientidel, eriti südame riskifaktorite, hüpertensiooni, ägedate infektsioonidega ja eakatel (≥ 65 aastat) patsientidel, on esinenud kodade virvendust ja kodade laperdust. Tuleb jälgida kodade virvenduse ja kodade laperduse nähte ja sümptomeid ning vajaduse korral ravida.

Tuumori lüüsi sündroom

Monoteraapia ajal zandubrutiniibiga on aeg-ajalt esinenud tuumori lüüsi sündroomi, eelkõige patsientidel, kellel raviti kroonilist lümfotsüüt leukeemiat (vt lõik 4.8). Tuleb hinnata asjakohaseid riske (nt suur kasvajakoomus või vere kõrge kusi happesisaldus) ja võtta sobivaid ettevaatusabinõusid. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja vajaduse korral ravida.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal BRUKINSAga väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

BRUKINSA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zanubrutiniibi metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 ensüüm 3A (CYP3A).

Ravimid, mis võivad suurendada zanubrutiniibi plasmakontsentratsiooni

BRUKINSA samaaegne kasutamine ravimitega, mis inhibeervad tugevalt või mõõdukalt CYP3A-d, võib suurendada zanubrutiniibi kontsentratsiooni.

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) korduvate annuste samaaegne manustamine suurendas tervetel vabatahtlikel zanubrutiniibi C_{max} -i 2,6 korda ja AUC-d 3,8 korda. Tugevate CYP3A inhibiitorite vorikonasooli ja klaritromütsiini annuste korduv samaaegne manustamine suurendas B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel zanubrutiniibi kontsentratsiooni, annuse suhtes normaliseeritud AUC_{0-24h} suurenes vastavalt 3,30 ja 1,92 korda ning annuse suhtes normaliseeritud C_{max} vastavalt 3,29 ja 2,01 korda.

Kui on vaja kasutada tugevat CYP3A inhibiitorit (nt vorikonasool, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir), tuleb BRUKINSA annust vähendada inhibiitori kasutamise ajaks 80 mg-ni (üks kapsel). Patsienti tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks (vt lõik 4.2).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Mõõdukate CYP3A inhibiitorite flukonasooli ja diltiaseemi annuste korduv samaaegne manustamine suurendas B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel zanubrutiniibi kontsentratsiooni, annuse suhtes normaliseeritud AUC_{0-24h} suurenes vastavalt 1,88 ja 1,62 korda ning annuse suhtes normaliseeritud C_{max} vastavalt 1,81 ja 1,62 korda.

Kui on vaja kasutada mõõdukat CYP3A inhibiitorit (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, diltiaseem, dronedaroon, flukonasool, verapamiil, aprepitant, imatiniib, greibimahl, pomerantsid), tuleb BRUKINSA annust vähendada inhibiitori kasutamise ajaks 160 mg-ni (kaks kapslit). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks (vt lõik 4.2).

Nõrgad CYP3A inhibiitorid

Tühja kõhuga kasutamise modelleerimine näitas, et nõrgad CYP3A inhibiitorid (nt tsüklosporiin ja fluvoksamiin) võivad suurendada zanubrutiniibi AUC-d $< 1,5$ korda. Kasutamisel kombinatsioonis nõrkade inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks.

Ravimid, mis võivad vähendada zanubrutiniibi plasmakontsentratsiooni

Zanubrutiniibi ja CYP3A tugevate või mõõdukate indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada zanubrutiniibi kontsentratsiooni plasmast.

CYP3A indutseerijad

Rifampitsiini (tugev CYP3A indutseerija) korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas tervetel uuringus osalejatel zanubrutiniibi $C_{\max}$ -i 92% ja AUC-d 93%. Rifabutiini (mõõdukas CYP3A indutseerija) korduvate annuste samaaegne kasutamine vähendas tervetel uuringus osalejatel zanubrutiniibi $C_{\max}$ -i 48% ja AUC-d 44%. Zanubrutiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida (vt lõik 4.2). Ravi ajal BRUKINSAga tuleb nõrkade CYP3A indutseerijate kasutamisel olla ettevaatlik.

Mao happesust vähendavad ravimid

Koos maohapet vähendavate ainetega (prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid) manustamisel ei täheldatud zanubrutiniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib zanubrutiniib muuta

Zanubrutiniib on CYP3A ja CYP2C19 nõrk indutseerija. Zanubrutiniibi samaaegne kasutamine võib vähendada nende substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioone.

CYP3A substraadid

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas midasolaami (CYP3A substraat) $C_{\max}$ -i 30% ja AUC-d 47%. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite kasutamisel, mida metaboliseerib CYP3A (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus), tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.

CYP2C19 substraadid

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas omeprasooli (CYP2C19 substraat) $C_{\max}$ -i 20% ja AUC-d 36%. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite kasutamisel, mida metaboliseerib CYP2C19 (nt S-mefenütoin), tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.

Manustamine samaaegselt transpordi substraatide/inhibiitoritega

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine suurendas digoksiini (P-gp substraat) $C_{\max}$ -i 34% ja AUC-d 11%. Zanubrutiniibiga koosmanustamisel ei täheldatud rosuvastatiini (BCRP substraat) farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga suukaudsete P-gp substraatidega (nt digoksiin) tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib suurendada nende kontsentratsioone.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumise vältimine naistel

Loomkatsetes saadud leidude põhjal võib BRUKINSA rasedatele manustamisel kahjustada loodet (vt lõik 5.3). Naised peavad hoiduma rasestumisest BRUKINSA kasutamise ajal ja kuni 1 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal BRUKINSAga ja kuni 1 kuu pärast ravi kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Praegu ei ole teada, kas zanubrutiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, ja seetõttu peaksid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama lisaks barjäärimeetodit. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest.

Rasedus

BRUKINSA ei tohi kasutada raseduse ajal. Zanubrutiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas zanubrutiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, ning mittekliinilisi uuringuid ei tehtud. Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal BRUKINSAGA.

Fertiilsus

Rottidel ei täheldatud mõju isas- ega emasloomade viljakusele, kuid täheldati sperma morfoloogilisi kõrvalekaldeid ja suurenenud implantatsioonijärgset kadu annusega 300 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BRUKINSA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel BRUKINSA võtnud patsiendil on teatatud väsimusest, pearinglusest ja asteeniast, mida tuleb patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime hindamisel arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zanubrutiniib monoterapiiana

Zanubrutiniibi kasutamisel monoterapiiana olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) ülemiste hingamisteede infektsioon^s (36%), verevalumite teke^s (32%), hemorraagia/hematoom^s (30%), neutropeenia^s (30%), lihaste ja luustiku valu^s (27%), lööve^s (25%), pneumoonia^s (24%), kõhulahtisus (21%) ja kõha^s (21%) (tabel 3).

Zanubrutiniibi kasutamisel monoterapiiana olid kõige sagedamad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ($> 3\%$) neutropeenia^s (21%), kopsupõletik^s (14%), hüpertensioon (8%), trombotsütopeenia^s (6%), aneemia (6%) ja hemorraagia/hematoom^s (4%).

Zanubrutiniibiga ravitud 1550 patsiendist 4,8% katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedam ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli kopsupõletik^s (2,6%). Kõrvaltoime tõttu tuli annust vähendada 5,0%-l patsientidest.

Zanubrutiniib kombinatsioonis obinutuzumabiga

Zanubrutiniibi kasutamisel kombinatsioonis obinutuzumabiga olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) trombotsütopeenia^s (37%), neutropeenia^s (31%) ja väsimus^s (27%) (tabel 4).

Zanubrutiniibi kasutamisel kombinatsioonis obinutuzumabiga olid kõige sagedamad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ($> 3\%$) neutropeenia^s (25%), trombotsütopeenia^s (16%), kopsupõletik^s (15%) ja aneemia (5%).

143-st patsiendist, keda raviti zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 4,9% patsientidest. Kõige sagedam ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli kopsupõletik^s (4,2%). Kõrvaltoime tõttu tuli annust vähendada 7,0%-l patsientidest.

Trombotsüütide arvu vähenemist[†] (laborianalüüside järgi) täheldati 65%-l (kõik astmed) ja 12%-l (3. või 4. aste) zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanud patsientidest *versus* 43%-l (kõik astmed) ja 11%-l (3. või 4. aste) obinutuzumabi saanud patsientidest. Zanubrutiniibi

monoteraapia saanud patsientidest teatati kõigi astmete ning 3. või 4. astme trombotsüütide vähenemisest vastavalt 39%-l ja 7,8%-l.

Kõrvaltoimete tabel

Zanubrutiniibi monoteraapia ohutusprofiil põhineb BRUKINSAga ravitud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega, sealhulgas kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (N = 938), Waldenströmi makroglobulineemiaga (N = 249), mantelrakulise lümfoomiga (N = 140), marginaaltooni lümfoomiga (N = 93), follikulaarse lümfoomiga (N = 59) ja muud tüüpi B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega (N = 71) 1550 patsiendi kohta kliinilistes uuringutes kogutud koondandmetel, kus ravimi kasutamise mediaanne aeg oli 34,41 kuud.

Zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni ohutusprofiil põhineb uuringu ROSEWOOD andmetel, kus osales 143 follikulaarse lümfoomiga patsienti, keda raviti BRUKINSA ja obinutuzumabi kombinatsiooniga; ravi mediaankestus oli 12,35 kuud.

BRUKINSAt monoteraapia või kombinatsioonis obinutuzumabiga saanud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientide kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi vastavalt tabelis 3 ja tabelis 4. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Zanubrutiniibi monoteraapia saanud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (n = 1550) kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid	Kõik astmed* (%)	3. või kõrgem aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [§]	Väga sage (36)	2
	Kopsupõletik ^{§#}	Väga sage (24)	14
	Kopsupõletik	Väga sage (15)	8
	Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage (5)	< 1
	Kuseteede infektsioon	Väga sage (14)	2
	Bronhiit	Sage (4)	< 1
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia [§]	Väga sage (30)	21
	Febriilne neutropeenia	Sage (2)	2
	Trombotsütopeenia [§]	Väga sage (18)	6
	Aneemia [§]	Väga sage (16)	6
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom ^{§#}	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
Närvisüsteemi häired	Pearinglus [§]	Väga sage (12)	< 1
Südame häired	Kodade virvendusarütmia ja laperdus	Sage (5)	2
Vaskulaarsed häired	Verevalumite teke [§]	Väga sage (32)	< 1
	Kontusioon	Väga sage (20)	0
	Petehhiad	Sage (7)	< 1
	Purpur	Sage (5)	< 1
	Ekhümoos	Sage (3)	< 1
	Hemorraagia/hematoom ^{§ #}	Väga sage (30)	4
	Hematuuria	Väga sage (11)	< 1
	Ninaverejooks	Sage (8)	< 1
	Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
	Hüpertensioon [§]	Väga sage (17)	8

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid	Kõik astmed* (%)	3. või kõrgem aste (%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha [§]	Väga sage (21)	< 1
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (21)	2
	Kõhukinnisus	Väga sage (14)	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [§]	Väga sage (25)	< 1
	Sügelus	Sage (8)	< 1
	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu [§]	Väga sage (27)	2
	Liigesevalu	Väga sage (15)	< 1
	Seljavalu	Väga sage (12)	< 1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus [§]	Väga sage (18)	1
	Väsimus	Väga sage (14)	1
	Asteenial	Sage (4)	< 1
	Perifeerne turse	Sage (9)	< 1
Uuringud[†]	Neutrofiilide arvu vähenemine ^{†‡}	Väga sage (52)	22
	Trombotsüütide arvu vähenemine ^{†‡}	Väga sage (39)	8
	Hemoglobiinisalduse vähenemine ^{†‡}	Väga sage (26)	4

* Astmeid hinnati USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*) kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide (NCI-CTCAE) versiooni 4.03 alusel.

[†] Laboratoorsete analüüside põhjal.

[‡] Protsendid põhinevad nende patsientide arvul, kelle kohta oli saadaval nii ravieelne kui ka vähemalt üks ravi alustamise järgne hindamine.

[§] Sisaldab mitut kõrvaltoime terminit

[#] Sisaldab surmaga lõppenud juhtusid

Tabel 4. Uuringus ROSEWOOD (BGB-3111-212) zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanud follikulaarse lümfoomiga patsientidel (n = 143) esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid		
		Kõik astmed* (%)	≥ 3. aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [§]	Väga sage (14)	< 1
	Pneumoonia ^{§#}	Väga sage (20)	15
	Pneumoonia	Väga sage (13)	11
	Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage (4)	< 1
	Kuseteede infektsioon [§]	Sage (10)	2
	Bronhiit	Sage (2)	0
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia [§]	Väga sage (37)	16
	Neutropeenia [§]	Väga sage (31)	25
	Aneemia [§]	Väga sage (12)	5
Närvisüsteemi häired	Pearinglus [§]	Sage (4)	0
Südame häired	Kodade virvendusarütmia ja laperdus [§]	Sage (3)	1
Vaskulaarsed häired	Verejooks/hematoom [§]	Väga sage (16)	< 1
	Ninaverejooks	Sage (5)	0
	Hematuuria	Sage (< 1)	0
	Verevalumid [§]	Väga sage (15)	0

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid		
		Kõik astmed* (%)	≥ 3. aste (%)
	Kontusioon	Väga sage (8)	0
	Petehhiad	Sage (6)	0
	Purpur	Sage (2)	0
	Ekhümoos	Sage (1)	0
	Hüpertensioon [§]	Sage (4)	< 1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha [§]	Väga sage (13)	0
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (19)	3
	Kõhukinnisus	Väga sage (13)	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [§]	Väga sage (10)	0
	Kihelus	Sage (7)	0
	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Muskuloskeetaalne valu [§]	Väga sage (18)	2
	Seljavalu	Väga sage (11)	< 1
	Artralgia	Sage (4)	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus [§]	Väga sage (27)	1
	Väsimus	Väga sage (15)	0
	Asteenial	Sage (12)	< 1
	Perifeersed tursed	Sage (2)	0
Uuringud^{†±}	Trombotsüütide arvu vähenemine ^{†±}	Väga sage (65)	12
	Neutrofiilide arvu vähenemine ^{†±}	Väga sage (48)	18
	Hemoglobiinisalduse vähenemine ^{†±}	Väga sage (31)	< 1

* Kõrvaltoimete raskust hinnati USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*) kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide järgi (NCI-CTCAE versioon 5.0).

[†] Laboratoorsete analüüside põhjal.

[§] Sisalda mitut kõrvaltoime terminit.

Sisaldab surmaga lõppenud juhtusid.

[±] Protsendid põhinevad patsientide arvul, kelle kohta on olemas nii ravieelse kui ka vähemalt ühe pärast ravi alustamist tehtud hindamise andmed.

Muu erirühm

Eakad

BRUKINSAt monoterapiiana saanud 1550 patsiendist olid 61,3% 65-aastased või vanemad. 3. astme või kõrgema astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli veidi suurem zanubrutiniibiga ravitud eakate patsientide seas (69,6% patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 62,7% patsientidest < 65-aastased). Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei täheldatud ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes noorematega.

143-st BRUKINSA ja obinutuzumabi kombinatsiooniga ravitud patsiendist 42,0% olid 65-aastased või vanemad. Zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga ravitud eakate patsientide seas oli 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkesagedus pisut suurem (70,0% patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 62,7% patsientidest vanuses < 65 aastat). Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei täheldatud ohutuses kliiniliselt märkimisväärsed erinevusi võrreldes noorematega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

BRUKINSAle puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja tagada vajalik toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, Brutoni türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL03

Toimemehhanism

Zanubrutiniib on Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Zanubrutiniib moodustab BTK aktiivsaisid kovalentse sideme tsüsteiinijäägiga, mis pärsib BTK aktiivsust. BTK on signaalmolekul B-raku retseptori (*B-cell receptor*, BCR) ja tsütokiini retseptori radadel. B-rakkudes aktiveerib BTK signaal B-rakkude proliferatsiooniks, edastuseks, kemotaksiseks ja adhesiooniks vajalikke radasid.

Farmakodünaamilised toimed

BTK asustus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja lümfisõlmede biopsiates

B-rakkude pahaloomuliste kasvajate korral püsis tasakaalukontsentratsioonil BTK mediaanne asustus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 24 tunni jooksul 100% koguannusega 320 mg ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioonil oli BTK mediaanne asustus lümfisõlmedes pärast soovitatavat annust 94% kuni 100%.

Mõju QT/QTc-intervallile ja südame elektrofüsioloogiale

Soovitatavate annuste (320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas) kasutamine QTc-intervallile kliiniliselt olulist mõju ei avaldanud. Maksimaalsest soovitatavast annusest 1,5-kordse ühekordse annuse (480 mg) kasutamisel ei pikendanud zanubrutiniib QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral (s.t ≥ 10 ms).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Waldenströmi makroglobulineemiaga (WM) patsiendid

BRUKINSA ohutust ja efektiivsust Waldenströmi makroglobulineemia korral hinnati randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises uuringus, milles võrreldi zanubrutiniibi ja ibrutiniibi (uuring ASPEN, BGB-3111-302) BTK inhibiitoritega varem ravimata patsientidel. Sobivad patsiendid olid vähemalt 18-aastased, neil oli retsidiveerunud/refraktaarse Waldenströmi makroglobulineemia kliiniline ja kindel histoloogiline diagnoos või nad ei olnud varem ravi saanud, kui raviarst pidas neid keemiaimmunravi tavaskeemideks sobimatuks. Patsiendid pidid vastama vähemalt ühele ravikriteeriumile vastavalt Waldenströmi makroglobulineemia seitsmenda rahvusvahelise seminari (*International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*, IWWM) konsensuspaneeli kriteeriumidele ja neil oli mõõdetav haigus, mida näitas seerumi IgM-i sisaldus $> 0,5$ g/dl. MYD88 mutatsiooniga patsiendid (MYD88^{MUTU}) määrati 1. kohorti (N = 201) ja randomiseeriti suhtega 1:1, et saada kas 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas (rühm A) või ibrutiniibi 420 mg

üks kord ööpäevas (rühm B) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Uuringus osalejad, kellel leiti geenijärjestuse määramise teel metsiktüüpi MYD88 (MYD88^{WT}) (hinnanguliselt oli see ligikaudu 10%-l uuringusse kaasatud osalejatest), registreeriti 2. kohorti (N = 28) ja neile manustati kolmandas, randomiseerimata uuringurühmas (rühm C) 160 mg kaks korda ööpäevas.

1. kohordis (MYD88^{MUT}) oli vanuse mediaan 70 aastat (vahemik 38...90 aastat), 71% ibrutiniibiga ja 60% zanubrutiniibiga ravitud patsientidest olid vanuses > 65 aastat, 33% patsientidest zanubrutiniibi rühmas ja 22% ibrutiniibi rühmas olid vanuses > 75 aastat, 67% olid meessoost ja 91% europiidsest rassist. Uuringus alustamisel oli 44%-l ibrutiniibi rühma ja 46%-l zanubrutiniibi rühma patsientidest kõrge tulemus rahvusvahelise prognostilise punktisüsteemi järgi (*International Prognostic Scoring System*, IPSS). 164 patsiendil oli retsidiiveerunud või ravile allumatu haigus; eelnevate ravimeetodite mediaanne arv oli 1 (vahemik 1 kuni 8).

Esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse sagedus (*Complete Response*, CR) või väga hea osalise ravivastuse sagedus (*Very Good Partial Response*, VGPR), mida hindas sõltumatu läbivaatuskomitee (*independent review committee*, IRC), kohandades kuuenda IWWM-i ravivastuse kriteeriume. 1. kohordi teisesteks tulemusnäitajateks on suurema ravivastuse esinemissagedus (*major response rate* MRR), ravivastuse kestus, CR või VGPR sagedus, mille on määranud uurija, ja progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS).

Esmase tulemusnäitaja VGPR-i või CR-i paremuse uurimiseks oli vaja enne testimist ravikavatsuslikus analüüsikogumis testida ravimit retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis. Mediaanne järelkontrolli kestus oli 19,4 kuud. Retsidiividega/refraktaarsetest patsientidest saavutati VGPR või CR ibrutiniibi ja zanubrutiniibi rühmas vastavalt 19,8%-l ja 28,9%-l. Põhiline efektiivsuse tulemusnäitaja ei olnud retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis oluline (2-poolne p = 0,1160). Tabelis 5 on kokkuvõtlikult esitatud sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud ravivastused retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis ja ravikavatsuslikus analüüsikogumis. Ravivastuseid täheldati zanubrutiniibi kasutamisel eri alarühmades, sealhulgas MYD88^{WT} mutatsiooniga patsientidel (2. kohort), kellel oli VGPR-i või CR-i esinemissagedus 26,9% ja MRR oli 50%.

Tabel 5. Haiguse ravivastuse esmane analüüs sõltumatu läbivaatuskomitee poolt (uuringus ASPEN)

Ravivastuse kategooria	Retsidiividega/refraktaarne		Ravikavatsuslik	
	Ibrutiniib N = 81	Zanubrutiniib N = 83	Ibrutiniib N = 99	Zanubrutiniib N = 102
Mediaanne järelkontrolli kestus, kuudes (vahemik)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
VGPR-i või CR-i esinemissagedus, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95% CI ^a	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Riski erinevus (%) ^b	10,7		10,2	
95% CI ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-väärtus ^c	0,1160			
MRR (PR või parem), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI ^a	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Riski erinevus (%) ^b	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Suurema ravivastuse kestus				
Nähtudeta patsientide osakaal, % (95% CI) ^d 18 kuuks	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Protsendid põhinevad N-il.

^a Kahepoolne Clopper-Pearsoni 95% usaldusvahemik.

^b Mantel-Haenszeli ühine riskierinevus 95% usaldusvahemikuga, mis on arvutatud normaalse lähenduse abil, ja Sato standardviga, mis on jaotatud stratifikatsioonitegurite alusel IRT (kihid CXCR4 WT ja UNK on ühendatud) ja vanuserühmade (≤ 65 ja > 65) vahel. Ibrutiniib on võrdlusrühm.

^c Lähtudes CMH testist, mis on stratifitseeritud kihistustegurite kaupa IRT (kihid CXCR4 WT ja UNK on ühendatud) ja vanuserühma (≤ 65 ja > 65) vahel

^d Nähtudeta patsientide osakaal on hinnatud Kaplan-Meieri meetodil ja 95% CI-d on hinnatud Greenwoodi võrrandiga.

Uuendatud andmete seisuga oli uuringuarsti hinnangul progressioonivaba elumuse nähtudeta esinemissagedus 30. kuuks 77,6% vs 84,9% (ibrutiniib vs zanubrutiniib), ning üldine hinnanguline riskitiheduste suhe oli 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Marginaaltsooni lümfoomiga (marginal zone lymphoma, MZL) patsiendid

Zanubrutiniibi efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringus, kus osales 68 marginaaltsooni lümfoomiga patsienti, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat anti-CD20-põhist ravi (uuring MAGNOLIA, BGB-3111-214). Kahekümne kuuel patsiendil (38,2%) oli ekstranodaalne marginaaltsooni lümfoom, 26-l (38,2%) nodaalne marginaaltsooni lümfoom, 12-l (17,6%) põrna marginaaltsooni lümfoom ja 4 patsiendil (6%) oli alatüüp teadmata. Zanubrutiniibi manustati suu kaudu annuses 160 mg kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsientide vanuse mediaan oli 70 aastat (vahemik 37 kuni 95 aastat) ning 53% olid meessoost. Mediaanne aeg alates esialgsest diagnoosist oli 61,5 kuud (vahemik 2,0 kuni 353,6). Eelnevate ravide mediaanne arv oli 2 (vahemik 1 kuni 6) ning 27,9% patsientidest oli saanud 3 või rohkem süsteemset ravi; 98,5% ($n = 67$) patsientidest oli saanud varem rituksimabil põhinevat keemiaravi ja 85,3% ($n = 58$) patsientidest oli saanud varem ravi alküülvivate ainetega; 5,9%-le patsientidest ($n = 4$) oli varem tehtud tüvirakkude siirdamine. 63-l (92,6%) patsiendil oli ravieelne üldseisund ECOG järgi 0 või 1. Kahekümne kahel patsiendil (32,4%) oli uuringuga liitumise ajal refraktaarne haigus. Kasvaja ravivastust hinnati Lugano 2014. aasta klassifikatsiooni järgi ja esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, hinnatuna sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) poolt (tabel 6).

Tabel 6. Efektiivsustulemused marginaaltsooni lümfoomiga patsientidel sõltumatu läbivaatuskomitee hinnangul (uuring MAGNOLIA)

	Uuring BGB-3111-214 (N = 66)^a
ORR (95% CI)	68% (55,6; 79,1)
CR	26%
PR	42%
DoR-i mediaan kuudes (95% CI)	NE (25,0; NE)
Sündmustevaba DOR-i esinemissagedus ^b 24. kuul, % (95% CI)	72,9 (54,4; 84,9)
Uuringu järelkontrolli mediaan kuudes (min, max)	28,04 (1,64; 32,89)

^a Uuringus BGB-3111-214 ei olnud kaks patsienti efektiivsuse osas hinnatavad, kuna tsentraalselt kinnitati marginaaltsooni lümfoomi üleminek difuusseks B-suurrakklümfoomiks.

^b Sündmustevaba ravivastuse esinemissagedusi hinnati Kaplani-Meieri meetodil, 95% usaldusvahemikke hinnati Greenwoodi valemiga.

ORR: üldine ravivastuse määr (*overall response rate*); CR: täielik ravivastus (*complete response*); PR: osaline ravivastus (*partial response*); DoR: ravivastuse kestus (*duration of response*); CI: usaldusvahemik (*confidence interval*), NE: mittehinnatav (*not estimable*)

Uuringus BGB-3111-214 oli mediaanne aeg ravivastuseni 2,79 kuud (vahemik 1,7 kuni 11,1 kuud). Pärast uuringu järelkontrolli mediaanset kestust, mis oli 28,04 kuud (vahemik: 1,64 kuni 32,89 kuud), ei ole sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud mediaanset ravivastuse kestust (DOR) saavutatud (95% usaldusvahemik 25,0 kuud kuni mittehinnatav) ning 24 kuu möödumisel algsest ravivastusest hinnati sündmustevabaks kokku 72,9% (95% usaldusvahemik 54,4 kuni 84,9) ravivastusega osalejatest. Marginaaltsooni lümfoomi kolme alatüübi (ekstranodaalne, nodaalne ja põrna alatüüp) korral olid üldised ravivastuse määrad sarnased.

Kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsiendid

BRUKINSA efektiivsust KLL-iga patsientidel hinnati kahes randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus.

Uuring SEQUOIA (BGB-3111-304): mitmekeskuseline III faasi avatud, randomiseeritud uuring zanubrutiniibi võrdlemiseks bendamustiini pluss rituksimabi (BR) kasutamisega varem ravimata kroonilise KLL-iga patsientidel

Uuring SEQUOIA BGB-3111-304 on III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, aktiivravi kontrollrühmaga avatud uuring zanubrutiniibi monoterapia võrdlemiseks bendamustiinist ja rituksimabist koosneva kombinatsioonraviga varem ravimata KLL-iga 479 patsiendil, kellel ei olnud 17p deletsiooni (del(17p)) (rühmad A ja B; 1. kohort). Rühm C (2. kohort) on zanubrutiniibi monoterapia mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring varem ravimata KLL-iga 110 patsiendil, kellel oli keskselt kinnitatud del(17p).

Mõlemasse kohorti kaasati 65-aastaseid või vanemaid patsiente ning 18- kuni 65-aastaseid patsiente, kellele kemoimmunoterapia fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga ei sobinud (FCR).

1. kohordi rühma A (zanubrutiniib) ja rühma B (BR) demograafilised ja ravieelsed andmed olid üldiselt tasakaalus. Mõlemas rühmas oli mediaanne vanus 70,0 aastat, patsientide vanuses ≥ 75 aastat osakaal oli rühmas A veidi suurem (26,1%) kui rühmas B (22,3%) ning 65...75-aastaste patsientide osakaal oli rühmas A veidi väiksem (55,2%) kui rühmas B (58,4%). 1. kohordis oli 92,7%-l patsientidest ravieelne ECOG jõudluse staatus 0 või 1 (rühmas A 93,7% ja rühmas B 91,6%). 2. kohordis (rühm C, zanubrutiniib) oli 87,3%-l patsientidest ravieelne ECOG jõudluse staatus 0 või 1.

1. kohordi rühma A (zanubrutiniib) ja 2. kohordi rühma C (zanubrutiniib) demograafilised ja ravieelsed andmed olid samuti üldiselt sarnased.

1. kohordis stratifitseeriti randomiseerimine vanuse (< 65 aastat vs ≥ 65 aastat), Binet' staadiumi (C versus A või B), immunoglobuliini raske ahela muutliku piirkonna (IGHV) mutatsiooni staatuse (muteerunud vs muteerumata) ja geograafilise piirkonna (Põhja-Ameerika versus Euroopa versus Aasia Vaikse ookeani piirkond) järgi. Randomiseeriti kokku 479 patsienti (ravikavatsuslik [ITT] analüüsikogum), 241 pidevale ravile zanubrutiniibi monoterapiaga ja 238 ravile bendamustiini ja rituksimabiga (BR) 6 ravitsükli jooksul.

1. kohordis said rühma A patsiendid 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Rühmas B said patsiendid 6 tsükli jooksul iga tsükli esimesel 2 päeval bendamustiini annuses 90 mg/m² ööpäevas ning rituksimabi 1. tsükli annuses 375 mg/m² ja 2. kuni 6. tsükli annuses 500 mg/m². Iga ravitsükkel kestis ligikaudu 28 päeva. 2. kohordis (rühm C) manustati patsientidele 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

1. kohordil oli esmane tulemusnäitaja progressioonivaba elumus (PFS) keskse sõltumatu läbivaatamiskomitee (IRC) hinnangul. Teisene tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse esinemissagedus IRC hindamise põhjal.

1. kohordis oli mediaanne PFSi järelkontrolli kestus 25,0 kuud (vahemik: 0,0 kuni 41,4). PFSi osakaal oli 24. kuul zanubrutiniibi kasutamisel 85,5% (95% usaldusvahemik: 80,1; 89,6) ja BR-i kasutamisel 69,5% (95% usaldusvahemik: 62,4; 75,5). 2. kohordis oli mediaanne PFSi järelkontrolli kestus 27,9 kuud (vahemik: 1,0 kuni 38,8) ja PFSi osakaal oli 24. kuul 88,9% (95% usaldusvahemik: 81,3; 93,6). Ravivastuse üldine esinemissagedus (ORR) oli IRC hinnangul 2. kohordis 90,0% (95% usaldusvahemik: 82,8; 94,9). Mediaanne aeg osalise või suurema ravivastuse saavutamiseni IRC hinnangul oli 1. ja 2. kohordi zanubrutiniibi rühmas vastavalt 2,89 kuud (vahemik: 1,8; 14,2) ja 2,86 kuud (vahemik: 1,9; 13,9).

1. kohordis efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 7. PFSi Kaplani-Meieri kõverad 1. kohordi mõlemal rühmal on esitatud Joonis 1.

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus SEQUOIA

Tulemusnäitaja	1. kohort*	
	Patsiendid ilma Del(17p)-ta	
	Zanubrutiniib (N = 241)	Bendamustiin + rituksimab (N = 238)
Progressioonivaba elumus [†]		
Juhtude arv, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Haiguse progresseerumine, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Surm, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediaan (95% CI), kuud ^a	NE (NE; NE)	33,7 (28,1; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P-väärtus ^c	< 0,0001	
Ravivastuse üldine esinemissagedus [†] % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Ravivastuse üldine esinemissagedus: CR+CRi+nPR+PR, CR: täielik ravivastus, CRi: täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude taastumisega, nPR: osaline nodulaarne ravivastus, PR: osaline ravivastus, CI: usaldusvahemik, NE: mittehinnatav, PFSi järelkontrolli mediaanne aeg oli 25,0 kuud (95% CI: 24,6, 25,2).

* ITT analüüsikogum

[†] Sõltumatu keskse läbivaatuskomitee hinnangul.

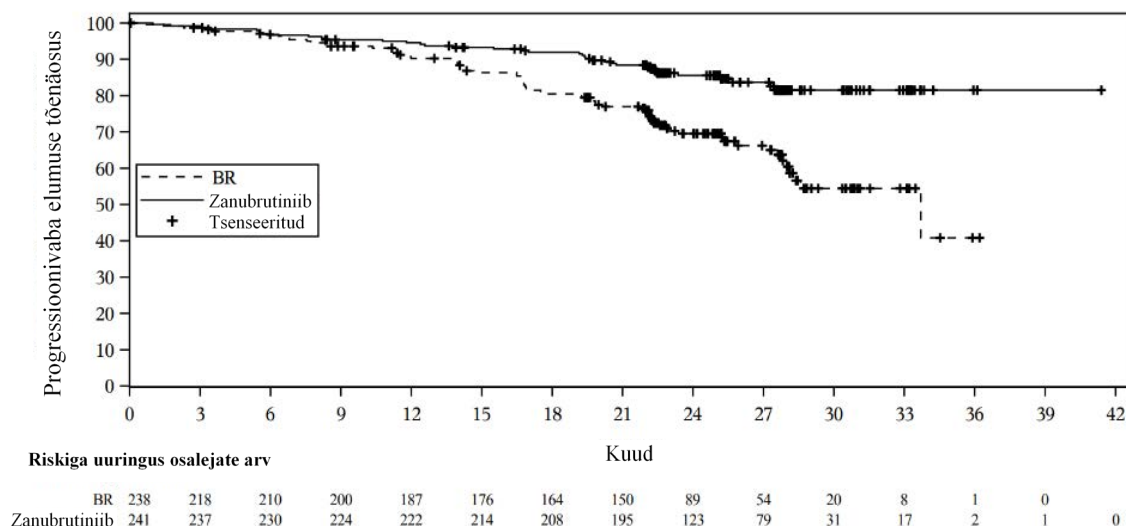
^a Kaplani-Meieri hindamise põhjal.

^b Stratifitseeritud Coxi regressioonimudeli põhjal, kus bendamustiin + rituksimab on võrdlusrühm.

^c Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal.

Uuendatud PFSi erianalüüsis mediaanse järelkontrolli kestusega 33,5 kuud püsis uurija hinnatud PFS kooskõlas esmase analüüsiga, riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,33 (95% usaldusvahemik: 0,22 kuni 0,48, kirjeldav $P < 0,0001$) zanubrutiniibi rühmal võrreldes BR rühmaga. Zanubrutiniibi rühmas mediaanset PFSi ei saavutatud ja BR rühmas oli see 39,2 kuud. 36. kuul pärast randomiseerimist oli 83,6% zanubrutiniibiga ravitud patsientidest ja 55,1% BR-iga ravitud patsientidest hinnatud progressioonivabaks ja olid elus. Mediaanse järelkontrolli kestusega 35,8 kuud mediaanset üldist elumust (*overall survival*, OS) kummaski rühmas ei saavutatud; 36. kuu OS-i esinemissagedus oli hinnanguliselt vastavalt zanubrutiniibi rühmas 90,9% (95% usaldusvahemik: 86,3 kuni 94,0) ja BR-i rühmas 89,5% (95% usaldusvahemik: 84,2 kuni 93,1).

Joonis 1. IRC hinnatud PFSi Kaplani-Meieri kõver uuringu SEQUOIA 1. kohordil (ITT populatsioon)



Uuring ALPINE (BGB-3111-305): III faasi randomiseeritud uuring zanubrutiniibi võrdlemiseks ibrutiniibi kasutamisega retsidiveerunud/refraktaarse (R/R) KLL-iga patsientidel

Uuring ALPINE (BGB-3111-305) on III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, aktiivravi kontrollrühmaga avatud uuring. Sellesse kaasati retsidiveerunud või refraktaarse KLL-iga 652 patsienti, kes olid saanud vähemalt ühe süsteemse ravikuuri. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas 160 mg zanubrutiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas või 420 mg ibrutiniibi suu kaudu üks kord ööpäevas, mida jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse (< 65 aastat *versus* ≥ 65 aastat), geograafilise piirkonna (Hiina *versus* mitte-Hiina), refraktaarsuse (jah või ei) ja del(17p)/TP53 mutatsiooni staatuse (olemas või puudub) järgi.

ITT analüüsikogumi ravirühmade vahel ja esimesel 415 randomiseeritud patsiendil olid ravieelsed demograafilised ja haiguse andmed üldiselt tasakaalus.

ITT analüüsikogumis oli vanuse mediaan zanubrutiniibi rühmas 67,0 aastat ja ibrutiniibi rühmas 68,0 aastat. Kummagi rühma suurema osa patsientide ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1 (97,9% zanubrutiniibi rühmas; 96,0% ibrutiniibi rühmas). Esimesel 415 randomiseeritud patsiendil täheldati sarnaseid demograafilisi ja algunnuseid. Eelnevate süsteemse raviliinide arvu mediaan on zanubrutiniibi rühmas 1 (vahemik 1...6) ja ibrutiniibi rühmas 1,0 (vahemik 1...8) nii ITT analüüsikogumis kui ka esimesel 415 randomiseeritud patsiendil.

Uuringust 305 jäeti varem BTK inhibiitoriga ravitud patsiendid välja ning zanubrutiniibi kasutamise kohta pärast varasemat ravi BCL 2 inhibiitoriga on saadaval piiratud andmed.

Kokku 652 patsiendist 327 määrati saama zanubrutiniibi monoterapiat ja 325 ibrutiniibi monoterapiat. Efektiivsuse hindamisel võeti aluseks eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs ITT populatsiooni esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta. Neist 207 oli randomiseeritud zanubrutiniibi monoterapia rühma ja 208 ibrutiniibi monoterapia rühma. Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 8.

Esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse üldine esinemissagedus (ORR, määratletud kui osaline või parem ravivastus).

Eelnevalt määratletud ORR-i vaheanalüüsis esimesel 415 randomiseeritud patsiendil näidati uuringuplaanis määratletud esmase tulemusnäitaja osas uurija hinnangul zanubrutiniibi mittehalvemust (ühepoolne $p < 0,0001$) ja paremust (kahepoolne $p = 0,0006$) ibrutiniibi suhtes. IRC poolt kindlaksmääratud ravivastus näitas samuti zanubrutiniibi mittehalvemust ibrutiniibi suhtes (ühepoolne $p < 0,0001$). ORR-i lõppanalüüsis oli uurija hinnatud ORR zanubrutiniibi rühmas jätkuvalt suurem (79,5% *versus* 71,1%) kui ibrutiniibi rühmas (kirjeldav $p = 0,0133$); IRC kindlaksmääratud ORR oli samuti zanubrutiniibi rühmas oluliselt suurem kui ibrutiniibi rühmas, mis näitab selle paremust (vastavalt 80,4% *versus* 72,9%; kahepoolne $p = 0,0264$).

Tabel 8. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALPINE (kõigi 415 randomiseeritud patsiendi lõppanalüüs) uurija (uuringuplaanis määratletud esmane tulemusnäitaja) ja IRC hinnangul

	Uurija hinnatud uuringuplaanis määratletud esmane tulemusnäitaja		IRC hinnatud	
Tulemusnäitaja	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N=208)	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N = 208)
Ravivastuse üldine esinemissagedus [§] n (%)	162 (78,3)	130 (62,5)	158 (76,3)	134 (64,4)

	Uurija hinnatud uuringuplaanis määratletud esmane tulemusnäitaja		IRC hinnatud	
Tulemusnäitaja	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N=208)	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N = 208)
(95% CI)	(72,0; 83,7)	(55,5; 69,1)	(69,9; 81,9)	(57,5; 70,9)
Ravivastuste suhe ^a (95% CI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Mittehalvumus ^b	Ühepoolne p-väärtus < 0,0001		Ühepoolne p-väärtus < 0,0001	
Paremus ^c	Kahepoolne p-väärtus 0,0006		Kahepoolne p-väärtus 0,0121	
Ravivastuse kestus ^d : nähtudeta 12 kuu sagedus % (95% CI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Ravivastuse üldine esinemissagedus : CR + CRi + nPR + PR, CR: täielik ravivastus, CRi: täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude taastumisega, nPR: osaline nodulaarne ravivastus, PR: osaline ravivastus, CI: usaldusvahemik. Lõppanalüüsis mediaanset ravivastuse kestust uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas ei saavutatud, mediaanne uuringu järelkontrolli kestus oli zanubrutiniibi rühmas 15,31 kuud (vahemik: 0,1; 23,1) ja ibrutiniibi rühmas 15,43 kuud (vahemik: 0,1; 26,0).

[§] ORR-i mittehervemuse hüpoteesi testimine vaheanalüüsis esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta ühepoolse olulise tasemega 0,005.

^a Ravivastuste suhe: ORR-i hinnanguline suhe zanubrutiniibi rühmas jagatuna suhtega ibrutiniibi rühmas.

^b Stratifitseeritud test null-ravivastuse suhte 0,8558 suhtes.

^c Stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test.

^d Kaplani-Meieri hinnang

Mediaanne aeg ravivastuse saavutamiseni uuringu hinnangul ORR-i vaheanalüüsis esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta oli zanubrutiniibi rühmas 5,59 kuud (vahemik: 2,7; 14,1) ja ibrutiniibi rühmas 5,65 kuud (vahemik: 2,8; 16,7). IRC hindamistulemused olid sellega kooskõlas (zanubrutiniibi rühmas 5,55 kuud vs ibrutiniibi rühmas 5,63 kuud). ORR-i lõppanalüüsis kõigi 652 randomiseeritud patsiendi kohta jäi mediaanne aeg ravivastuse saavutamiseni samaks (zanubrutiniibi rühmas ja ibrutiniibi rühmas vastavalt uurija hinnangul 5,59 kuud vs 5,65 kuud ja IRC hinnangul 5,52 kuud vs 5,62 kuud).

Esimese 415 randomiseeritud patsiendi seas olnud del(17p) mutatsiooniga patsientidel oli ORR uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas 83,3% (95% usaldusvahemik 62,5; 95,3; 20 patsienti 24-st) ja ibrutiniibi rühmas 53,8% (95% usaldusvahemik 33,4; 73,4; 14 patsienti 26-st). IRC hindamise põhjal oli ORR zanubrutiniibi rühmas 79,2% (95% usaldusvahemik 57,8; 92,9; 19 patsienti 24-st) ja ibrutiniibi rühmas 61,5% (95% usaldusvahemik 40,6; 79,8; 16 patsienti 26-st). ORR-i lõppanalüüsis kõigi 652 randomiseeritud patsiendi kohta oli ORR uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas 86,7% (95% usaldusvahemik 73,2; 94,9; 39 patsienti 45-st del(17p) mutatsiooniga) ja ibrutiniibi rühmas 56,0% (95% usaldusvahemik 41,3; 70,0; 28 patsienti 50-st del(17p) mutatsiooniga). IRC hindamise põhjal oli ORR zanubrutiniibi rühmas 86,7% (95% usaldusvahemik 73,2; 94,9; 39 patsienti 45-st del(17p) mutatsiooniga) ja ibrutiniibi rühmas 64,0% (95% usaldusvahemik 49,2; 77,1; 32 patsienti 50-st del(17p) mutatsiooniga).

Lõpliku progressioonivaba elumuse analüüsi ehk PFS-analüüsi eelnevalt määratud ajal (andmete lõppkuupäev 8. august 2022) oli kaasatud kokku 652 patsienti. Mediaanne PFSi järelkontrolli kestus oli uurija hinnangul 28,1 kuud ja sõltumatu hindamiskomitee (IRC) hinnangul 30,7 kuud. Zanubrutiniibi kasutamine andis uurija ja IRC hinnangul PFSi osas parema tulemuse võrreldes ibrutiniibiga. Efektiivsusega seotud tulemused PFSi osas on toodud tabelis 9 ja IRC hinnangul tehtud Kaplani-Meieri PFSi analüüs on näidatud joonisel 2.

Tabel 9. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALPINE (kõigi 652 randomiseeritud patsiendi andmete eelnevalt kindlaksmääratud lõplik PFS-analüüs) uurija ja IRC hinnangul (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)

Tulemusnäitaja	Uurija hinnangul		Sõltumatu hinnangul*	
	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)
Progressioonivaba elumus				

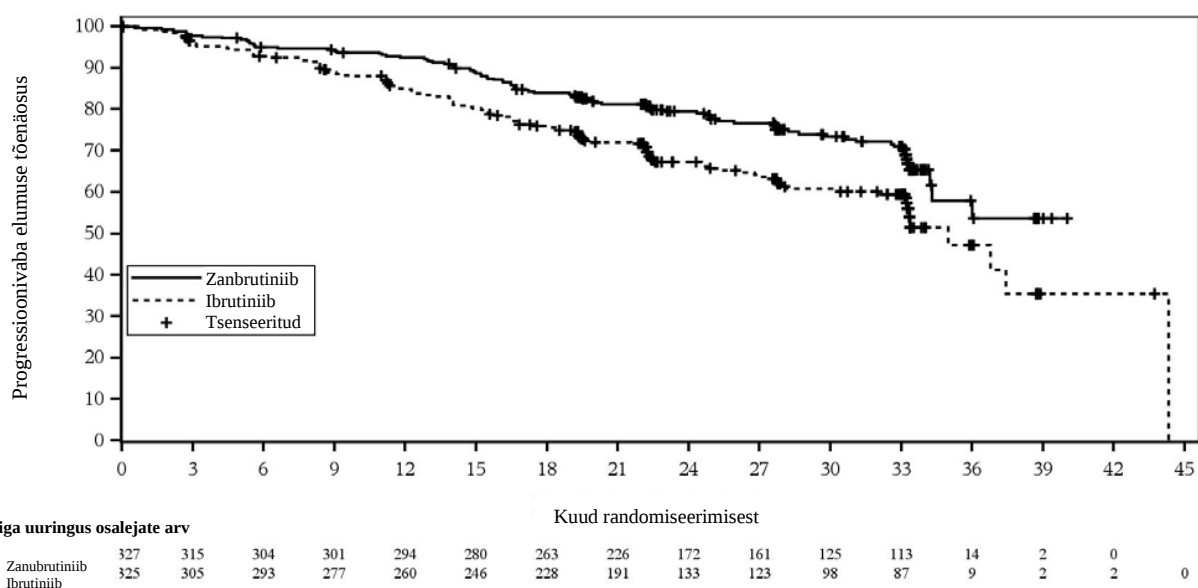
Tulemusnäitaja	Uuriija hinnangul		Sõltumatul hinnangul*	
	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)
Juhud, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
Kahepoolne p-väärtus ^b	0,0024		0,0024	

* Sõltumatu keskse läbivaatamiskomitee hinnangul.

^a Stratifitseeritud Coxi regressioonimudeli põhjal, kus ibrutiniib on võrdlusrühm.

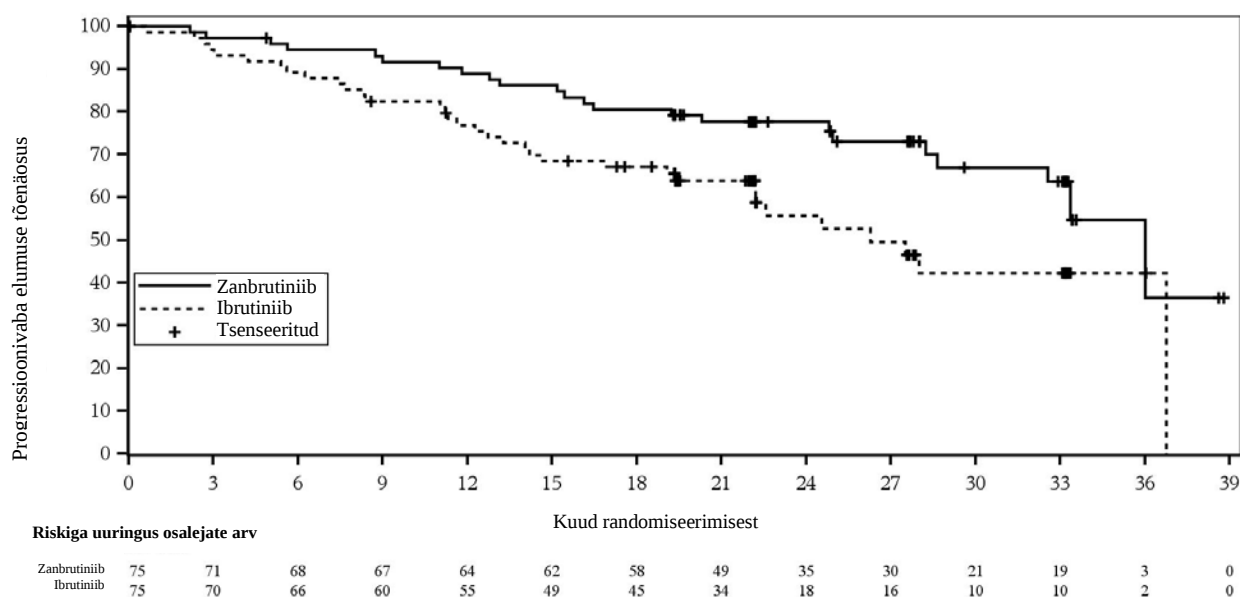
^b Stratifitseeritud logaritmilise astak testi põhjal.

Joonis 2. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu läbivaatamiskomitee (ravikavatsuslik populatsioon) (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)



Del(17p)/TP53 mutatsiooniga patsientidel oli uuriija hinnangul progressioonivaba elumuse riskitiheduste suhe 0,53 (95% CI: 0,31; 0,88). Sõltumatu läbivaatuse kohaselt oli riskitiheduste suhe 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88) (joonis 3).

Joonis 3. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu läbivaatamiskomitee Del 17P või TP53 (ravikavatsuslik populatsioon) mutatsiooniga patsientide kohta (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)



Hinnangulise mediaanse järelkontrolli ajaga 32,8 kuud ei saavutatud kummaski rühmas mediaanset üldist elumust, kuna 17%-l patsientidest esinesid nähud.

Follikulaarse lümfoomiga patsiendid

Zanubrutiniibi efektiivsust kombinatsioonis obinutuzumabiga võrreldes ainult obinutuzumabiga hinnati II faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus ROSEWOOD (BGB-3111-212). Uuringusse kaasati kokku 217 patsienti, kellel oli retsidiveerunud (määratletud kui haiguse progresseerumine pärast viimast ravi) või refraktaarne (määratletud kui täieliku või osalise ravivastuse puudumine pärast viimast ravi) I kuni IIIa staadiumi follikulaarne lümfoom ja kes olid varem saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset raviskeemi, sealhulgas anti-CD20 antikehi ning sobivat alküüliva aine põhist kombinatsioonravi. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas 160 mg zanubrutiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas (kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni) kombinatsioonis 1000 mg obinutuzumabiga intravenoosselt (rühm A) või ainult obinutuzumabi (rühm B). Obinutuzumabi manustati esimese tsükli 1., 8. ja 15. päeval, seejärel 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. Iga tsükkel kestis 28 päeva. Patsiendid said valikulist säilitusravi obinutuzumabiga, üks infusioon igas teises tsükli, maksimaalselt 20 annust.

Pärast 12 tsükli läbimist oli obinutuzumabi rühma randomiseeritud patsientidel haiguse progresseerumise või ravivastuse puudumise (parim ravivastus oli määratletud kui stabiilne haigus) korral lubatud üle minna teise rühma ja saada zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni.

Randomiseerimisel lähtuti stratifitseerimisest, mis põhines varasemate raviliinide arvul (2 kuni 3 *versus* > 3), rituksimabi-refraktaarsuse staatusel (jah *versus* ei) ja geograafilisel piirkonnal (Hiina *versus* teised riigid/piirkonnad).

217-l randomiseeritud patsiendi ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse näitajad olid zanubrutiniibi kombinatsiooni rühmas ja obinutuzumabi monoterapia rühmas üldjoontes tasakaalus. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 31 kuni 88), 49,8% olid mehed ja 64,1% europiidsest rassist. Enamikul (97,2%) patsientidest oli ravieelne üldseisund ECOG järgi 0 või 1.

Sõelumisel oli enamikul patsientidest Ann Arbori järgi III või IV staadium (179 patsienti [82,5%]). Kaheksakümne kaheksal patsiendil (40,6%) oli massiivne haigus (määratletud kui ≥ 1 ravieelne sihtkolle läbimõõduga ≥ 5 cm). GELF-i (*Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) kriteeriumitele vastas 123 patsienti (56,7%).

Eelnevate vähivastaste raviliinide mediaanarv oli 3 (vahemik: 2 kuni 11 liini). Kõik 217 patsienti olid enne saanud ≥ 2 raviliini, mis sisaldasid rituksimabi (kas monoterapiana või kombinatsioonis keemiaraviga) ning 59 patsienti 217-st (27,2%) olid enne saanud > 3 raviliini. 217-st patsiendist 114-l (52,5%) oli haigus rituksimabi suhtes refraktaarne (määratletud kui induktsioon- või säilitusravi tingimustes ravivastuse puudumine või haiguse progresseerumine mis tahes varasema rituksimabi sisaldava raviskeemi [monoterapia või kombinatsioon keemiaraviga] kasutamise ajal, või haiguse progresseerumine 6 kuu jooksul pärast viimast rituksimabi annust). Kaksteist patsienti (5,5%) olid varem saanud obinutuzumabi.

Kokku 217-st patsiendist randomiseeriti 145 zanubrutiniibi kombinatsiooni rühma ja 72 obinutuzumabi monoterapiarühma. Järelkontrolliperioodi mediaan on esitatud tabelis 10. Zanubrutiniibravi kestuse mediaan andmete lõppkuupäeval 31. detsembril 2024 oli 12,4 kuud.

Obinutuzumabi monoterapiarühma randomiseeritud 72-st patsiendist 36 läksid üle kombinatsioonravi rühma.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud üldine ravivastuse määr (määratletud kui täielik või osaline ravivastus) Lugano mitte-Hodgkini lümfoomide klassifikatsiooni järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS) ja üldine elumus (*overall survival*, OS).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 10 joonisel 4.

Tabel 10. Efektiivsusega seotud tulemused sõltumatu keskse läbivaatuskomitee hinnangul (ITT) (uuring ROSEWOOD)

	Zanubrutiniib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	Obinutuzumab (N = 72) n (%)	Zanubrutiniib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	Obinutuzumab (N = 72) n (%)
Andmete lõppkuupäev	31. DETS. 2024		25. JUUNI 2022	
Järelkontrolli kestuse mediaan (kuudes)	36,83	31,52	20,21	20,40
Üldine ravivastuse määr, n (%) (95% CI) ^a	102 (70,3) (62,2; 77,6)	32 (44,4) (32,7; 56,6)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
P-väärtus ^b	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Ravivastuse kestus (kuudes)				
Mediaan (95% CI) ^c	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
Progressioonivaba elumus (kuudes)				
Mediaan (95% CI) ^c	22,1 (16,1; 34,0)	10,3 (6,5; 13,8)	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Üldine ravivastuse määr: CR + PR, CR – täielik ravivastus (*complete response*), PR – osaline ravivastus (*partial response*)

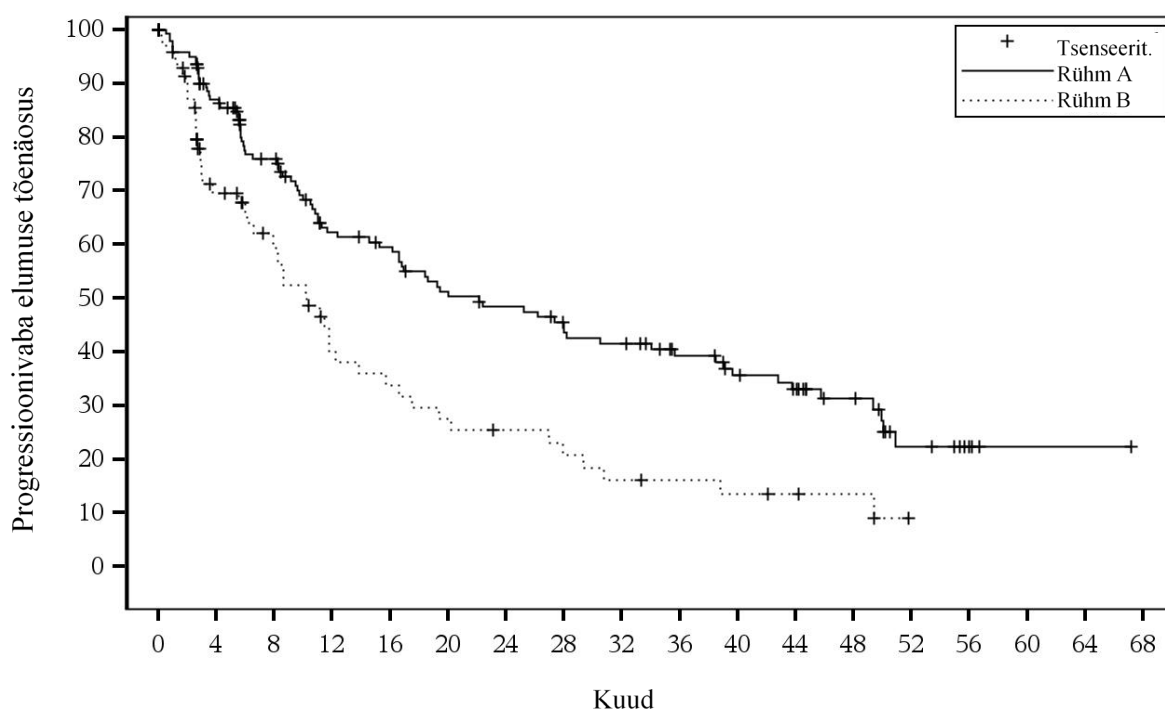
^a Hinnatud Clopperi-Pearsoni meetodil.

^b Cochran-Manteli-Haenszeli meetod, stratifitseeritud rituksimabi-refraktaarsuse staatuse, varasemate raviliinide arvu ja geograafilise piirkonna järgi IRT.

^c Mediaane hinnati Kaplani-Meieri meetodil; 95% usaldusvahemikke hinnati Brookmayeri ja Crowley meetodil.

^d Ravivastuse kestuse määra hinnati Kaplani-Meieri meetodil; 95% usaldusvahemikke hinnati Greenwoodi valemi abil. Ravivastuse kestus ei olnud I tüüpi vea suhtes kontrollitud ja usaldusvahemikud on olemuselt nominaalsed.

Joonis 4. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu keskne läbivaatuskomitee (ITT)



Riskiga patsientide arv:

Rühm A	145	135	117	95	93	80	70	68	65	59	55	54	51	50	44	43	42	39	34	34	28	27	24	17	17	13	8	7	3	1	1	1	1	1	0
Rühm B	72	61	41	35	31	27	19	17	16	14	13	12	11	11	9	8	7	6	6	6	5	5	4	3	3	1	0								

Rühm A, zanubrutiniib + obinutuzumab; rühm B, obinutuzumab

Üldine elumus

31. detsembri 2024 aasta seisuga suri kombinatsioonravi rühmas 51 patsienti (35,2%) ja obinutuzumabi monoterapia rühmas 33 patsienti (45,8%). Kaheksateistkümnendal kuul oli üldise elumuse määr kombinatsioonravi rühmas 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) ja obinutuzumabi monoterapia rühmas 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8). Üldise elumuse analüüsil võivad segavat mõju avaldada andmed 36 patsiendi (50,0%) kohta, kes läksid obinutuzumabi monoterapiast ühe kombinatsioonravi rühma.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama BRUKINSAga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta lümfoplasmatüütilise lümfoomi ja küpsete B-rakuliste kasvaja ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zanubrutiniibi maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad proportsionaalselt annusevahemikus 40 mg kuni 320 mg (0,13- kuni 1-kordne soovitatav päevane koguanus). Pärast korduvat manustamist ühe nädala jooksul täheldati zanubrutiniibi piiratud süsteemset akumulereerumist.

Zanubrutiniibi päevase AUC geomeetriline keskmine (% CV) tasakaalukontsentratsioonil on 2,099 (42%) ng·h/ml pärast annust 160 mg kaks korda ööpäevas ja 1,917 (59%) ng·h/ml pärast

annust 320 mg üks kord ööpäevas. Zanubrutiniibi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} tasakaalukontsentratsioonil on 299 (56%) ng/ml pärast annuse 160 mg manustamist kaks korda ööpäevas ja 533 (55%) ng/ml pärast 320 mg manustamist üks kord ööpäevas.

Imendumine

Mediaanne zanubrutiniibi t_{max} on 2 tundi. Zanubrutiniibi AUC-s või C_{max} -is kliiniliselt olulisi erinevusi tervetel uuringus osalejatel ei täheldatud, olles neile enne manustanud rasvasisaldusega einet (ligikaudu 1000 kalorit, millest 50% rasva kalorsusest).

Jaotumine

Zanubrutiniibi näiva jaotusruumala geomeetriline keskmine (% protsentides) tasakaalukontsentratsioonil on lõppfaasis (V_z/F) 522 l (71%). Zanubrutiniibi plasmavalguga seondumine on ligikaudu 94% ning vere ja plasma suhe 0,7...0,8.

Metabolism

Zanubrutiniibi metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 3A.

Eritumine

Zanubrutiniibi annuse keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 2 kuni 4 tundi pärast 160 mg või 320 mg zanubrutiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist. Zanubrutiniibi näiva suukaudse kliirensi (CL/F) geomeetriline keskmine (%CV) terminaalfaasis oli 128 (61%) l/h. Pärast ühekordse radioaktiivselt märgistatud zanubrutiniibi 320 mg annuse manustamist tervetele isikutele väljus annus ligikaudu 87% ulatuses väljaheitega (38% annusest oli muutumatul kujul) ja 8% uriiniga (vähem kui 1% annusest oli muutumatul kujul).

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus (19 kuni 90 aastat, keskmine vanus $65 \pm 12,5$) ei omanud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 1291$).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei omanud sugu (872 meessoost ja 419 naissoost) kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale.

Rass

Rassil (964 euroopiidsest rassist, 237 asiaadid, 30 mustanahalised ja 25 liigitatud muu rassi hulka) ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 632$).

Kehakaal

Kehakaalul (36 kuni 149 kg, keskmine kehakaal $76,5 \pm 16,9$ kg) ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 1291$).

Neerukahjustus

Zanubrutiniib eritub neerude kaudu minimaalselt. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud kerge ja mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens $[CrCl] \geq 30$ ml/min, vastavalt Cockcroft-Gaulti valemile) zanubrutiniibi kontsentratsiooni. Analüüs põhines normaalse

neerufunktsiooniga 362 patsiendi, kerge neerukahjustusega 523 patsiendi, mõõduka neerukahjustusega 303 patsiendi, raske neerukahjustusega 11 patsiendi ja ühe lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendi andmetel. Raske neerukahjustuse ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ja dialüüsi mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ei ole teada.

Maksakahjustus

Zanubrutiniibi kogu AUC suurenes kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste A) 11%, mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste B) 21% ja raske maksakahjustusega isikutel 60% (Child-Pugh aste C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Zanubrutiniibi seondumata AUC suurenes kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste A) 23%, mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste B) 43% ja raske maksakahjustusega isikutel 194%. (Child-Pugh aste C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Täheldati Child-Pugh' astme, ravieelse seerumi albumiinisalduse, ravieelse seerumi bilirubiinisalduse ja ravieelse protrombiiniaja olulist korrelatsiooni seondumata zanubrutiniibi AUC-ga.

In vitro uuringud

CYP ensüümid

Zanubrutiniib on nõrk CYP2B6 ja CYP2C8 indutseerija. Zanubrutiniib ei indutseeri CYP1A2.

Samaaegne manustamine transpordi substraatide/inhibiitoritega

Zanubrutiniib on tõenäoliselt P-gp substraat. Zanubrutiniib ei ole OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 või OATP1B3 substraat ega inhibiitor.

Farmakodünaamilised koostoimed

In vitro uuringu kohaselt on zanubrutiniibi ja rituksimabi vaheliste farmakodünaamiliste koostoimete tõenäosus väike ja zanubrutiniib tõenäoliselt ei häiri CD20-vastaste antikehade poolt esilekutsutavat antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) toimet. *In vitro* ja *ex vivo* uuringutes ja loomkatsetes zanubrutiniib ei mõjutanud või mõjutas minimaalselt trombotsüütide aktivatsiooni, glükoproteiini ekspressiooni ja trombide moodustumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Zanubrutiniibi üldist toksikoloogilist profiili iseloomustati suukaudse manustamisega Sprague-Dawley liini rottidele kuni 6-kuulise ravi jooksul ja beagle-tõugu koertele kuni 9-kuulise ravi jooksul.

Rottide kuni 6-kuulise raviga korduvannuste uuringus täheldati annusega 1000 mg/kg ööpäevas (81 korda suurem kliinilisest AUC-st) katseravimiga seotud suremust koos histopatoloogiliste muutustega seedetraktis. Muud leide täheldati annusega $\geq 30 \text{ mg/kg}$ ööpäevas (3-kordne kliiniline AUC) peamiselt pankreases (atroofia, fibroplasia, hemorraagia ja/või põletikurakkude infiltratsioon), alates annusest 300 mg/kg ööpäevas (16-kordne kliiniline AUC) nina/suu/silmade ümbruse nahas (põletikurakkude infiltratsioon, erosioon/haavand) ning annusega 300 mg/kg ööpäevas kopsus (makrofaagide ilmumine alveoolidesse). Kõik nähud taandusid 6-nädalase paranemisperioodiga kas täielikult või osaliselt, välja arvatud pankreasega seotud sümptomid, mida ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Koerte kuni 9-kuulise raviga korduvannuste uuringus täheldati annustega 10 mg/kg ööpäevas (3-kordne kliiniline AUC) kuni 100 mg/kg ööpäevas (18-kordne kliiniline AUC) katseravimiga seotud kliinilisi leide peamiselt seedetraktis (pehme/vesine/limane väljaheide), nahal (lööve, punaseks värvumine ja paksenemine/ketendus) ning mesenteriaalsetes, mandibulaarsetes ja soolestiku

lümfisõlmedes ja põrnas (lümfoïdkoe vähenemine või erütrüfagosütoos). Kõik nähud taandusid 6-nädalase paranemisperioodiga kas täielikult või osaliselt.

Kartsinogeensus/genotoksilisus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole zanubrutiniibiiga tehtud.

Zanubrutiniibi ei olnud mutageenne bakterite mutageensusu testis (Ames), ei olnud klastogeenne kromosoomaberratsiooni testis (hiina hamstri munasarja rakkudel) imetajarakkudel ega olnud klastogeenne *in vivo* luuüdi mikrotuumatestis rottidel.

Arengu- ja reproduktsioonitoksilisus

Isas- ja emasloomade fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus rottidel kasutati suukaudseid zanubrutiniibi annuseid 30, 100 ja 300 mg/kg ööpäevas. Toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele ei täheldatud, kuid suurima uuritud annuse korral täheldati spermas morfoloogilisi kõrvalekaldeid ja implantatsioonijärgsete kadude suurenemist. Annus 100 mg/kg ööpäevas on ligikaudu 13 korda suurem inimese raviannusest.

Embrüo ja loote arengu toksilisuse uuringud viidi läbi nii rottide kui ka küülikutega. Zanubrutiniibi manustati tiinetele rottidele organogeneesi perioodil suu kaudu annustes 30, 75 ja 150 mg/kg ööpäevas. Kõigil annusetasemetel täheldati emasloomade toksilisuse puudumisel vääringuid südames (2- või 3-kambrilised südamed esinemissagedusega 0,3...1,5%) Annus 30 mg/kg ööpäevas on ligikaudu 5 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist (AUC) inimestel.

Zanubrutiniibi manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil annuses 30, 70 ja 150 mg/kg ööpäevas põhjustas suurima annuse korral implantatsioonijärgse katkemise. Annus 70 mg/kg on ligikaudu 25 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist (AUC) inimestel ja seda seostati toksilisusega emasloomale.

Prenataalse ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus manustati rottidele suu kaudu zanubrutiniibi annustes 30, 75 ja 150 mg/kg ööpäevas alates implantatsioonist kuni võõrutamiseni. Keskmise ja suure annusega rühmade järglastel oli kehakaal enne võõrutamist vähenenud ja kõigil annuserühmadel esines silmakahjustusi (nt katarakt, väljaulatuv silm). 30 mg/kg ööpäevane annus on ligikaudu 5 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlauryülsulfaat (E487)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Šellakglasuur (E904)
Must raudoksiid (E172)

Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid lastekindla polüpropüleenist sulguriga. Karbis on üks pudel 120 kõvakapsliga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa
Tel: +353 1 566 7660
E-post beone.ireland@beonemed.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BRUKINSA 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg zanubrutiniibi

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 160 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 312,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalsed sinised 16 mm pikkused ja 7,8 mm laiused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „zanu“ ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks annuseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BRUKINSA on monoterapiana näidustatud Waldenströmi makroglobulineemia raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat ravi, või esmaavaliku ravimina patsientidele, kellele ei sobi kemoimmunoterapia.

BRUKINSA on monoterapiana näidustatud marginaaltsooni lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat anti-CD20-põhist ravi.

BRUKINSA on monoterapiana näidustatud kroonilise lümfotsüüt leukeemia raviks täiskasvanud patsientidel.

BRUKINSA kombinatsioonis obinutuzumabiga on näidustatud refraktaarse või retsidiiveerunud follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset raviskeemi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima vähiravimite kasutamise kogemusega arst.

Annustamine

Zanubrutiniibi soovitatav ööpäevane annus on 320 mg. Ööpäevase annuse võib võtta kas üks kord ööpäevas (kaks 160 mg tabletti üks kord ööpäevas) või kaks korda ööpäevas (üks 160 mg tablett kaks

korda ööpäevas). Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

BRUKINSA kombinatsioonis obinutuzumabiga

Zanubrutiniibi peab manustama enne obinutuzumabi infusiooni. Soovitatav annus on 1000 mg obinutuzumabi intravenoosselt 1. tsükli 1., 8. ja 15. päeval ning 2. kuni 6. tsüklini iga 28-päevase tsükli 1. päeval. Arsti äranägemisel võib obinutuzumabi manustada mitte 1000 mg 1. tsükli 1. päeval, vaid 100 mg 1. tsükli 1. päeval ja 900 mg 2. päeval. Obinutuzumabi võib määrata ka säilitusraviks (üks infusioon iga kahe kuu järel kuni kahe aasta jooksul). Lisateavet annustamise (sh igale infusioonile eelneva premedikatsiooni) kohta lugege obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

3. ja kõrgema astme kõrvaltoimete korral on soovitatav zanubrutiniibi annuse muutmine esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Soovitatav annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Näht	Kõrvaltoime esinemine	Annuse muutmine (algannus: 320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas)
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus	Esmakordne	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taastunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: Jätkata annusega 320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas
≥ 3. astme febriilne neutropeenia		
3. astme trombotsütopeenia koos olulise verejooksuga	Teisel korral	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taandunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: jätkata annusega 160 mg üks kord ööpäevas või 80 mg kaks korda ööpäevas
4. astme neutropeenia (kestab järjest > 10 päeva)		
4. astme trombotsütopeenia (kestab järjest > 10 päeva)	Kolmandal korral	Katkestada BRUKINSA manustamine Kui toksilisus on taandunud ≤ 1. astmeni või algtasemeni: jätkata annusega 80 mg üks kord ööpäevas
	Neljandal korral	Lõpetada BRUKINSA manustamine

Asümptomaatilist lümfotsütoosi ei tohi pidada kõrvaltoimeks ja need patsiendid peavad jätkama BRUKINSA kasutamist.

Annuse muutmise kohta obinutuzumabi kõrvaltoimete ilmnemisel lugege obinutuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse muutmine samaaegse ravi korral

Annuse muutmine kasutamiseks koos CYP3A inhibiitorite või indutseerijatega (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2):

Tabel 2. Soovitatavad annuse muutmised samaaegsel manustamisel teiste ravimitega

CYP3A	Samaaegselt manustatav ravim	Soovitatav annus
Inhibeerimine	Tugev CYP3A inhibiitor (nt posakonasool, vorikonasool, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir)	80 mg üks kord ööpäevas
	Mõõdukas CYP3A inhibiitor (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, diltiaseem, dronedaroon, flukonasool, verapamiil, aprepitant, imatiniib, greibimahl, pomerantsid)	160 mg üks kord ööpäevas või 80 mg kaks korda ööpäevas
Indutseerimine	Tugev CYP3A indutseerija (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, naistepuna)	Vältida samaaegset kasutamist; kaaluda alternatiivseid, CYP3A-d vähem indutseerivaid aineid
	Mõõdukas CYP3A indutseerija (nt bosentaan, efavirens, etraviriin, modafiniil, naftsilliin)	

Vahelejäänud annus

Vahelejäänud annuse tõttu ei tohi võtta kahekordset annust. Kui annust ei võetud ettenähtud ajal, tuleb järgmine annus võtta tavapärase annustamise kava kohaselt.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, hinnatud Cockcroft-Gaulti valemi järgi) ei soovitata annust muuta. Raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega (n = 12) patsientide kohta on vähe andmeid. Raske neerukahjustusega ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) või dialüüsi saavaid patsiente tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh' aste A) või mõõduka (Child-Pugh' aste B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsiente raviti BRUKINSA kliinilistes uuringutes. BRUKINSA soovitatav annus raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientidele on 80 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas. BRUKINSA ohutust raske maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud. Neid patsiente tuleb jälgida hoolikalt kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Lapsed

BRUKINSA ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

BRUKINSA on suukaudseks kasutamiseks. Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleb anda juhised neelata tabletid koos veega alla ning mitte närida ega purustada tablette. Tablette saab jagada kaheks võrdseks annuseks, kui on vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Veritsemine

BRUKINSAt saanud patsientidel on esinenud tõsiseid ja surmaga lõppenud verejookse. Patsientidel on teatatud 3. astme või kõrgema astme verejooksudest, sealhulgas koljusisest ja seedetrakti verejooksust, hematuuriast ja hemotooraksist (vt lõik 4.8). Hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel esines mis tahes astme veritsusi, sealhulgas purpurit ja petehhiaid. Veritsemise tekkemehhanism ei ole hästi teada.

BRUKINSAt võib suurendada veritsemisriski patsientidel, kes saavad trombotsüütidevastast ravi või antikoagulante, ning patsiente tuleb jälgida veritsusnähtude osas. 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vajalik muuta annust vastavalt soovitudele (vt lõik 4.2). Samaaegselt BRUKINSAGA ei tohi manustada varfariini ega muid K-vitamiini antagonistide. Patsiente tuleb jälgida veritsemise nähtude ja sümptomite suhtes ning jälgida vererakkude arvu. Koos BRUKINSAGA manustamisel tuleb kaaluda antikoagulant- või antiagregant-ravi riske ja kasu. Tuleb kaaluda kasu/riski suhet zanutubiniibi manustamise katkestamisel 3 kuni 7 päevaks enne ja pärast operatsiooni, sõltuvalt operatsiooni tüübist ja veritsuse riskist.

Infektsioonid

BRUKINSAt saavatel patsientidel on esinenud surmaga lõppenud ja mittefataalseid infektsioone (sealhulgas bakteriaalseid, viiruslikke või seeninfektsioone või sepsist) ja oportunistlikke infektsioone (nt herpesviirusinfektsioon, krüptokokkinfektsioon, *Aspergillus*'e ja *Pneumocystis jirovecii* infektsioonid). Patsientidel esines 3. või kõrgema astme infektsioone (vt lõik 4.8). Kõige sagedam 3. või kõrgema astme infektsioon oli kopsupõletik. On esinenud ka infektsioone B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumise tõttu. Enne ravi alustamist BRUKINSAGA tuleb määrata patsientide HBV staatus. Patsientidel, kellel on HBV-test positiivne või on B-hepatiidi positiivne seroloogia, on soovitatav konsulteerida enne ravi alustamist maksahaiguste eriarstiga. Patsiente tuleb jälgida ja ravida ravijuhiste järgi, et vältida B-hepatiidi reaktiveerumist. Patsientidel, kellel on suurem infektsioonirisk, tuleb kaaluda profülaktikat vastavalt tavaravi juhistele. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ning ravida vastavalt.

Tsütopeeniat

BRUKINSAt saanud patsientidel esines laboratoorsete analüüside põhjal 3. või 4. astme tsütopeeniat, sealhulgas neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat (vt lõik 4.8). Ravi ajal tuleb kord kuus jälgida vererakkude arvu (vt lõik 4.2).

Teised esmased pahaloomulised kasvaja

BRUKINSAt saanud patsientidel on esinenud teise esmase pahaloomulise kasvaja tekkimist, sealhulgas nahavälist kartsinoomi. Kõige sagedasem teine esmane pahaloomuline kasvaja oli nahavähk (naha basaalarakuline kartsinoom ja naha lamerakk-kartsinoom). Patsientidel tuleb soovitada kasutada päikesekaitset.

Kodade virvendus ja kodade laperdus

BRUKINSAt saanud patsientidel, eriti südame riskifaktorite, hüpertensiooni, ägedate infektsioonidega ja eakatel (≥ 65 aastat) patsientidel, on esinenud kodade virvendust ja kodade laperdust. Tuleb jälgida kodade virvenduse ja kodade laperduse nähte ja sümptomeid ning vajaduse korral ravida.

Tuumori lüüsi sündroom

Monoteraapia ajal zanubrutiniibiga on aeg-ajalt esinenud tuumori lüüsi sündroomi, eelkõige patsientidel, kellel raviti kroonilist lümfotsüüt leukeemiat (vt lõik 4.8). Tuleb hinnata asjakohaseid riske (nt suur kasvajakoomus või vere kõrge kusi happesaldus) ja võtta sobivaid ettevaatusabinõusid. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja vajaduse korral ravida.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal BRUKINSAga väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zanubrutiniibi metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 ensüüm 3A (CYP3A).

Ravimid, mis võivad suurendada zanubrutiniibi plasmakontsentratsiooni

BRUKINSA samaaegne kasutamine ravimitega, mis inhibeerivad tugevalt või mõõdukalt CYP3A-d, võib suurendada zanubrutiniibi kontsentratsiooni.

Tugevad CYP3A inhibiitorid

Itrakonasooli (tugev CYP3A inhibiitor) korduvate annuste samaaegne manustamine suurendas tervetel vabatahtlikel zanubrutiniibi C_{max} -i 2,6 korda ja AUC-d 3,8 korda. Tugevate CYP3A inhibiitorite vorikonasooli ja klaritromütsiini annuste korduv samaaegne manustamine suurendas B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel zanubrutiniibi kontsentratsiooni, annuse suhtes normaliseeritud AUC_{0-24h} suurenes vastavalt 3,30 ja 1,92 korda ning annuse suhtes normaliseeritud C_{max} vastavalt 3,29 ja 2,01 korda.

Kui on vaja kasutada tugevat CYP3A inhibiitorit (nt vorikonasool, ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir), tuleb BRUKINSA annust vähendada inhibiitori kasutamise ajaks 80 mg-ni (pool tabletti). Patsienti tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks (vt lõik 4.2).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Mõõdukate CYP3A inhibiitorite flukonasooli ja diltiaseemi annuste korduv samaaegne manustamine suurendas B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel zanubrutiniibi kontsentratsiooni, annuse suhtes normaliseeritud AUC_{0-24h} suurenes vastavalt 1,88 ja 1,62 korda ning annuse suhtes normaliseeritud C_{max} vastavalt 1,81 ja 1,62 korda.

Kui on vaja kasutada mõõdukat CYP3A inhibiitorit (nt erütromütsiin, tsiprofloksatsiin, diltiaseem, dronedaroon, flukonasool, verapamiil, aprepitant, imatiniib, greibimahl, pomerantsid), tuleb BRUKINSA annust vähendada inhibiitori kasutamise ajaks 160 mg-ni (üks tablett). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks (vt lõik 4.2).

Nõrgad CYP3A inhibiitorid

Tühja kõhuga kasutamise modelleerimine näitas, et nõrgad CYP3A inhibiitorid (nt tsüklosporiin ja fluvoksamiin) võivad suurendada zanubrutiniibi AUC-d < 1,5 korda. Kasutamisel kombinatsioonis nõrkade inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes ja vajadusel järgida juhiseid annuse muutmiseks.

Ravimid, mis võivad vähendada zanubrutiniibi plasmakontsentratsiooni

Zanubrutiniibi ja CYP3A tugevate või mõõdukate indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada zanubrutiniibi kontsentratsiooni plasmast.

CYP3A indutseerijad

Rifampiini (tugev CYP3A indutseerija) korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas tervetel uuringus osalejatel zanubrutiniibi $C_{\max}$ -i 92% ja AUC-d 93%. Rifabutiini (mõõdukas CYP3A indutseerija) korduvate annuste samaaegne kasutamine vähendas tervetel uuringus osalejatel zanubrutiniibi $C_{\max}$ -i 48% ja AUC-d 44%. Zanubrutiniibi samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A indutseerijatega tuleb vältida (vt lõik 4.2). Ravi ajal BRUKINSAGA tuleb nõrkade CYP3A indutseerijate kasutamisel olla ettevaatlik.

Mao happesust vähendavad ravimid

Koos maohapet vähendavate ainetega (prootonpumba inhibiitorid, H₂-retseptori antagonistid) manustamisel ei täheldatud zanubrutiniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib zanubrutiniib muuta

Zanubrutiniib on CYP3A ja CYP2C19 nõrk indutseerija. Zanubrutiniibi samaaegne kasutamine võib vähendada nende substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioone.

CYP3A substraadid

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas midasolaami (CYP3A substraat) $C_{\max}$ -i 30% ja AUC-d 47%. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite kasutamisel, mida metaboliseerib CYP3A (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus), tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.

CYP2C19 substraadid

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine vähendas omeprasooli (CYP2C19 substraat) $C_{\max}$ -i 20% ja AUC-d 36%. Kitsa terapeutilise indeksiga ravimite kasutamisel, mida metaboliseerib CYP2C19 (nt S-mefenütoiin), tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib vähendada nende ravimite plasmakontsentratsioone.

Manustamine samaaegselt transpordi substraatide/inhibiitoritega

Zanubrutiniibi korduvate annuste samaaegne manustamine suurendas digoksiini (P-gp substraat) $C_{\max}$ -i 34% ja AUC-d 11%. Zanubrutiniibiga koosmanustamisel ei täheldatud rosuvastatiini (BCRP substraat) farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise indeksiga suukaudsete P-gp substraatidega (nt digoksiin) tuleb olla ettevaatlik, sest zanubrutiniib võib suurendada nende kontsentratsioone.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumise vältimine naistel

Loomkatsetes saadud leidude põhjal võib BRUKINSA rasedatele manustamisel kahjustada loodet (vt lõik 5.3). Naised peavad hoiduma rasestumisest BRUKINSA kasutamise ajal ja kuni 1 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised ravi ajal BRUKINSAGA ja kuni 1 kuu pärast ravi kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Praegu ei ole teada, kas zanubrutiniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, ja seetõttu peaksid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama lisaks barjäärimeetodit. Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav teha enne ravi alustamist rasedustest.

Rasedus

BRUKINSA ei tohi kasutada raseduse ajal. Zanubrutiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas zanubrutiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, ning mittekliinilisi uuringuid ei tehtud. Riski imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal BRUKINSAGA.

Fertiilsus

Rottidel ei täheldatud mõju isas- ega emasloomade viljakusele, kuid täheldati sperma morfoloogilisi kõrvalekaldeid ja suurenenud implantatsioonijärgset kadu annusega 300 mg/kg ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BRUKINSA ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel BRUKINSA võtnud patsiendil on teatatud väsimusest, pearinglusest ja asteeniast, mida tuleb patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime hindamisel arvesse võtta.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zanubrutiniib monoterapiiana

Zanubrutiniibi kasutamisel monoterapiiana olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) ülemiste hingamisteede infektsioon^s (36%), verevalumite teke^s (32%), hemorraagia/hematoom^s (30%), neutropeenia^s (30%), lihaste ja luustiku valu^s (27%), lööve^s (25%), pneumoonia^s (24%), kõhulahtisus (21%) ja kõha^s (21%) (tabel 3).

Zanubrutiniibi kasutamisel monoterapiiana olid kõige sagedamad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed ($> 3\%$) neutropeenia^s (21%), kopsupõletik^s (14%), hüpertensioon (8%), trombotsütopeenia^s (6%), aneemia (6%) ja hemorraagia/hematoom^s (4%).

Zanubrutiniibiga ravitud 1550 patsiendist 4,8% katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedam ravimise katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli kopsupõletik^s (2,6%). Kõrvaltoime tõttu tuli annust vähendada 5,0%-l patsientidest.

Zanubrutiniib kombinatsioonis obinutuzumabiga

Zanubrutiniibi kasutamisel kombinatsioonis obinutuzumabiga olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) trombotsütopeenia^s (37%), neutropeenia^s (31%) ja väsimus^s (27%) (tabel 4).

Zanubrutiniibi kasutamisel kombinatsioonis obinutuzumabiga olid kõige sagedamad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed (> 3%) neutropeenia[§] (25%), trombotsütopeenia[§] (16%), kopsupõletik[§] (15%) ja aneemia (5%).

143-st patsiendist, keda raviti zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 4,9% patsientidest. Kõige sagedam ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoime oli kopsupõletik[§] (4,2%). Kõrvaltoime tõttu tuli annust vähendada 7,0%-l patsientidest. Trombotsüütide arvu vähenemist[†] (laborianalüüside järgi) täheldati 65%-l (kõik astmed) ja 12%-l (3. või 4. aste) zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanud patsientidest *versus* 43%-l (kõik astmed) ja 11%-l (3. või 4. aste) obinutuzumabi saanud patsientidest. Zanubrutiniibi monoteeraapiana saanud patsientidest teatati kõigi astmete ning 3. või 4. astme trombotsüütide vähenemisest vastavalt 39%-l ja 7,8%-l.

Kõrvaltoimete tabel

Zanubrutiniibi monoteeraapia ohutusprofiil põhineb BRUKINSAga ravitud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega, sealhulgas kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (N = 938), Waldenströmi makroglobulineemiaga (N = 249), mantelrakulise lümfoomiga (N = 140), marginaaltooni lümfoomiga (N = 93), follikulaarse lümfoomiga (N = 59) ja muud tüüpi B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega (N = 71) 1550 patsiendi kohta kliinilistes uuringutes kogutud koondandmetel, kus ravimi kasutamise mediaanne aeg oli 34,41 kuud.

Zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni ohutusprofiil põhineb uuringu ROSEWOOD andmetel, kus osales 143 follikulaarse lümfoomiga patsienti, keda raviti BRUKINSA ja obinutuzumabi kombinatsiooniga; ravi mediaankestus oli 12,35 kuud.

BRUKINSAt monoteeraapiana või kombinatsioonis obinutuzumabiga saanud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientide kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi vastavalt tabelis 3 ja tabelis 4. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Zanubrutiniibi monoteeraapiana saanud B-rakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsientidel (n = 1550) kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid	Kõik astmed* (%)	3. või kõrgem aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [§]	Väga sage (36)	2
	Kopsupõletik ^{§#}	Väga sage (24)	14
	Kopsupõletik	Väga sage (15)	8
	Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage (5)	< 1
	Kuseteede infektsioon	Väga sage (14)	2
	Bronhiit	Sage (4)	< 1
	B-hepatiidi reaktivatsioon	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia [§]	Väga sage (30)	21
	Febriilne neutropeenia	Sage (2)	2
	Trombotsütopeenia [§]	Väga sage (18)	6
	Aneemia [§]	Väga sage (16)	6
Ainevahetus- ja toitumishäired	Tuumori lüüsi sündroom ^{§#}	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
Närvisüsteemi häired	Pearinglus [§]	Väga sage (12)	< 1

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid	Kõik astmed* (%)	3. või kõrgem aste (%)
Südame häired	Kodade virvendusarütmia ja laperdus	Sage (5)	2
Vaskulaarsed häired	Verevalumite teke [§]	Väga sage (32)	< 1
	Kontusioon	Väga sage (20)	0
	Petehhiad	Sage (7)	< 1
	Purpur	Sage (5)	< 1
	Ekhümoos	Sage (3)	< 1
	Hemorraagia/hematoom [§] #	Väga sage (30)	4
	Hematuuria	Väga sage (11)	< 1
	Ninaverejooks	Sage (8)	< 1
	Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt (< 1)	< 1
	Hüpertensioon [§]	Väga sage (17)	8
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha [§]	Väga sage (21)	< 1
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (21)	2
	Kõhukinnisus	Väga sage (14)	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [§]	Väga sage (25)	< 1
	Sügelus	Sage (8)	< 1
	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu [§]	Väga sage (27)	2
	Liigesevalu	Väga sage (15)	< 1
	Seljavalu	Väga sage (12)	< 1
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus [§]	Väga sage (18)	1
	Väsimus	Väga sage (14)	1
	Asteenial	Sage (4)	< 1
	Perifeerne turse	Sage (9)	< 1
Uuringud[†]	Neutrofiilide arvu vähenemine ^{†‡}	Väga sage (52)	22
	Trombotsüütide arvu vähenemine ^{†‡}	Väga sage (39)	8
	Hemoglobiinisalduse vähenemine ^{†‡}	Väga sage (26)	4

* Astmeid hinnati USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*) kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide (NCI-CTCAE) versiooni 4.03 alusel.

[†] Laboratoorsete analüüside põhjal.

[‡] Protsendid põhinevad nende patsientide arvul, kelle kohta oli saadaval nii ravieelne kui ka vähemalt üks ravi alustamise järgne hindamine.

[§] Sisaldab mitut kõrvaltoime terminit

Sisaldab surmaga lõppenud juhtusid

Tabel 4. Uuringus ROSEWOOD (BGB-3111-212) zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni saanud follikulaarse lümfoomiga patsientidel (n = 143) esinenud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid		
		Kõik astmed* (%)	≥ 3. aste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [§]	Väga sage (14)	< 1
	Pneumoonia ^{§#}	Väga sage (20)	15
	Pneumoonia	Väga sage (13)	11
	Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage (4)	< 1
	Kuseteede infektsioon [§]	Sage (10)	2
	Bronhiit	Sage (2)	0

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA terminid		
		Kõik astmed* (%)	≥ 3. aste (%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia [§]	Väga sage (37)	16
	Neutropeenia [§]	Väga sage (31)	25
	Aneemia [§]	Väga sage (12)	5
Närvisüsteemi häired	Pearinglus [§]	Sage (4)	0
Südame häired	Kodade virvendusarütmia ja laperdus [§]	Sage (3)	1
Vaskulaarsed häired	Verejooks/hematoom [§]	Väga sage (16)	< 1
	Ninaverejooks	Sage (5)	0
	Hematuuria	Sage (< 1)	0
	Verevalumid [§]	Väga sage (15)	0
	Kontusioon	Väga sage (8)	0
	Petehhiad	Sage (6)	0
	Purpur	Sage (2)	0
	Ekhümoos	Sage (1)	0
	Hüpertensioon [§]	Sage (4)	< 1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha [§]	Väga sage (13)	0
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage (19)	3
	Kõhukinnisus	Väga sage (13)	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [§]	Väga sage (10)	0
	Kihelus	Sage (7)	0
	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Muskuloskeetaalne valu [§]	Väga sage (18)	2
	Seljavalu	Väga sage (11)	< 1
	Artralgia	Sage (4)	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus [§]	Väga sage (27)	1
	Väsimus	Väga sage (15)	0
	Asteenial	Sage (12)	< 1
	Perifeersed tursed	Sage (2)	0
Uuringud ^{†±}	Trombotsüütide arvu vähenemine ^{†±}	Väga sage (65)	12
	Neutrofiilide arvu vähenemine ^{†±}	Väga sage (48)	18
	Hemoglobiinisalduse vähenemine ^{†±}	Väga sage (31)	< 1

* Kõrvaltoimete raskust hinnati USA Riikliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*) kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide järgi (NCI-CTCAE versioon 5.0).

[†] Laboratoorsete analüüside põhjal.

[§] Sisalda mitut kõrvaltoime terminit.

Sisaldab surmaga lõppenud juhtusid.

[±] Protsendid põhinevad patsientide arvul, kelle kohta on olemas nii ravieelse kui ka vähemalt ühe pärast ravi alustamist tehtud hindamise andmed.

Muu erirühm

Eakad

BRUKINSAt monoterapiana saanud 1550 patsiendist olid 61,3% 65-aastased või vanemad. 3. astme või kõrgema astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli veidi suurem zanubrutiniibiga ravitud eakate patsientide seas (69,6% patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 62,7% patsientidest < 65-aastased). Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei täheldatud ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes noorematega.

143-st BRUKINSA ja obinutuzumabi kombinatsiooniga ravitud patsiendist 42,0% olid 65-aastased või vanemad. Zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga ravitud eakate patsientide seas oli 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete tekkesagedus pisut suurem (70,0% patsientidest vanuses ≥ 65 aastat ja 62,7% patsientidest vanuses < 65 aastat). Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei täheldatud ohutuses kliiniliselt märkimisväärsed erinevusi võrreldes noorematega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

BRUKINSAle puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja tagada vajalik toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, Brutoni türosiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EL03

Toimemehhanism

Zanubrutiniib on Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitor. Zanubrutiniib moodustab BTK aktiivsaidis kovalentse sideme tsüsteiinijäägiga, mis pärsib BTK aktiivsust. BTK on signaalmolekul B-raku retseptori (*B-cell receptor*, BCR) ja tsütokiini retseptori radadel. B-rakkudes aktiveerib BTK signaal B-rakkude proliferatsiooniks, edastuseks, kemotaksiseks ja adhesiooniks vajalikke radasid.

Farmakodünaamilised toimed

BTK asustus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja lümfisõlmede biopsiates

B-rakkude pahaloomuliste kasvajate korral püsis tasakaalukontsentratsioonil BTK mediaanne asustus perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes 24 tunni jooksul 100% koguannusega 320 mg ööpäevas. Tasakaalukontsentratsioonil oli BTK mediaanne asustus lümfisõlmedes pärast soovitatavat annust 94% kuni 100%.

Mõju QT/QTc-intervallile ja südame elektrofüsioloogiale

Soovitatavate annuste (320 mg üks kord ööpäevas või 160 mg kaks korda ööpäevas) kasutamine QTc-intervallile kliiniliselt olulist mõju ei avaldanud. Maksimaalsest soovitatavast annusest 1,5-kordse ühekordse annuse (480 mg) kasutamisel ei pikendanud zanubrutiniib QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral (s.t ≥ 10 ms).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Waldenströmi makroglubulineemiaga (WM) patsiendid

BRUKINSA ohutust ja efektiivsust Waldenströmi makroglubulineemia korral hinnati randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises uuringus, milles võrreldi zanubrutiniibi ja ibrutiniibi (uuring ASPEN, BGB-3111-302) BTK inhibiitoritega varem ravimata patsientidel. Sobivad patsiendid olid vähemalt 18-aastased, neil oli retsidiveerunud/refraktaarse Waldenströmi makroglubulineemia

kliiniline ja kindel histoloogiline diagnoos või nad ei olnud varem ravi saanud, kui raviarst pidas neid keemiaimmunravi tavaskeemideks sobimatuks. Patsiendid pidid vastama vähemalt ühele ravikriteeriumile vastavalt Waldenströmi makroglobulineemia seitsmenda rahvusvahelise seminari (*International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, IWWM*) konsensuspaneeli kriteeriumidele ja neil oli mõõdetav haigus, mida näitas seerumi IgM-i sisaldus > 0,5 g/dl. MYD88 mutatsiooniga patsiendid (MYD88^{MUTU}) määrati 1. kohorti (N = 201) ja randomiseeriti suhtega 1:1, et saada kas 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas (rühm A) või ibrutiniibi 420 mg üks kord ööpäevas (rühm B) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Uuringus osalejad, kellel leiti geenijärjestuse määramise teel metsiktüüpi MYD88 (MYD88^{WT}) (hinnanguliselt oli see ligikaudu 10%-l uuringusse kaasatud osalejatest), registreeriti 2. kohorti (N = 28) ja neile manustati kolmandas, randomiseerimata uuringurühmas (rühm C) 160 mg kaks korda ööpäevas.

1. kohordis (MYD88^{MUTU}) oli vanuse mediaan 70 aastat (vahemik 38...90 aastat), 71% ibrutiniibiga ja 60% zanubrutiniibiga ravitud patsientidest olid vanuses > 65 aastat, 33% patsientidest zanubrutiniibi rühmas ja 22% ibrutiniibi rühmas olid vanuses > 75 aastat, 67% olid meessoost ja 91% europiidest rassist. Uuringus alustamisel oli 44%-l ibrutiniibi rühma ja 46%-l zanubrutiniibi rühma patsientidest kõrge tulemus rahvusvahelise prognostilise punktisüsteemi järgi (*International Prognostic Scoring System, IPSS*). 164 patsiendil oli retsidiveerunud või ravile allumatu haigus; eelnevate ravimeetodite mediaanne arv oli 1 (vahemik 1 kuni 8).

Esmane tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse sagedus (*Complete Response, CR*) või väga hea osalise ravivastuse sagedus (*Very Good Partial Response, VGPR*), mida hindas sõltumatu läbivaatuskomitee (*independent review committee, IRC*), kohandades kuuenda IWWM-i ravivastuse kriteeriume. 1. kohordi teisesteks tulemusnäitajateks on suurema ravivastuse esinemissagedus (*major response rate MRR*), ravivastuse kestus, CR või VGPR sagedus, mille on määranud uurija, ja progressioonivaba elumus (*progression-free survival, PFS*).

Esmase tulemusnäitaja VGPR-i või CR-i paremuse uurimiseks oli vaja enne testimist ravikavatsuslikus analüüsikogumis testida ravimit retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis. Mediaanne järelkontrolli kestus oli 19,4 kuud. Retsidiividega/refraktaarsetest patsientidest saavutati VGPR või CR ibrutiniibi ja zanubrutiniibi rühmas vastavalt 19,8%-l ja 28,9%-l. Põhiline efektiivsuse tulemusnäitaja ei olnud retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis oluline (2-poolne p = 0,1160). Tabelis 5 on kokkuvõtlikult esitatud sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud ravivastused retsidiividega/refraktoorse haigusega analüüsikogumis ja ravikavatsuslikus analüüsikogumis. Ravivastuseid täheldati zanubrutiniibi kasutamisel eri alarühmades, sealhulgas MYD88^{WT} mutatsiooniga patsientidel (2. kohort), kellel oli VGPR-i või CR-i esinemissagedus 26,9% ja MRR oli 50%.

Tabel 5. Haiguse ravivastuse esmane analüüs sõltumatu läbivaatuskomitee poolt (uuringus ASPEN)

Ravivastuse kategooria	Retsidiividega/refraktaarne		Ravikavatsuslik	
	Ibrutiniib N = 81	Zanubrutiniib N = 83	Ibrutiniib N = 99	Zanubrutiniib N = 102
Mediaanne järelkontrolli kestus, kuudes (vahemik)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
VGPR-i või CR-i esinemissagedus, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95% CI ^a	(11,7; 30,1)	(19,5; 39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Riski erinevus (%) ^b	10,7		10,2	
95% CI ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-väärtus ^c	0,1160			
MRR (PR või parem), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95% CI ^a	(69,9; 88,3)	(67,9; 86,6)	(68,3; 85,5)	(68,1; 85,1)
Riski erinevus (%) ^b	-3,5		-0,5	

Ravivastuse kategooria	Retsidiividega/refraktaarne		Ravikavatsuslik	
	Ibrutiniib N = 81	Zanubrutiniib N = 83	Ibrutiniib N = 99	Zanubrutiniib N = 102
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Suurema ravivastuse kestus				
Nähtudeta patsientide osakaal, % (95% CI) ^d 18 kuuks	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Protsendid põhinevad N-il.

^a Kahepoolne Clopper-Pearsoni 95% usaldusvahemik.

^b Mantel-Haenszeli ühine riskierinevus 95% usaldusvahemikuga, mis on arvutatud normaalse lähenduse abil, ja Sato standardviga, mis on jaotatud stratifikatsioonitegurite alusel IRT (kihid CXCR4 WT ja UNK on ühendatud) ja vanuserühmade (≤ 65 ja > 65) vahel. Ibrutiniib on võrdlusrühm.

^c Lähtudes CMH testist, mis on stratifitseeritud kihistustegurite kaupa IRT (kihid CXCR4 WT ja UNK on ühendatud) ja vanuserühma (≤ 65 ja > 65) vahel

^d Nähtudeta patsientide osakaal on hinnatud Kaplan-Meieri meetodil ja 95% CI-d on hinnatud Greenwoodi võrrandiga.

Uuendatud andmete seisuga oli uuringuarsti hinnangul progressioonivaba elumuse nähtudeta esinemissagedus 30. kuuks 77,6% vs 84,9% (ibrutiniib vs zanubrutiniib), ning üldine hinnanguline riskitiheduste suhe oli 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Marginaaltooni lümfoomiga (marginal zone lymphoma, MZL) patsiendid

Zanubrutiniibi efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringus, kus osales 68 marginaaltooni lümfoomiga patsienti, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat anti-CD20-põhist ravi (uuring MAGNOLIA, BGB-3111-214). Kahekümne kuuel patsiendil (38,2%) oli ekstranodaalne marginaaltooni lümfoom, 26-l (38,2%) nodaalne marginaaltooni lümfoom, 12-l (17,6%) põrna marginaaltooni lümfoom ja 4 patsiendil (6%) oli alatüüp teadmata. Zanubrutiniibi manustati suu kaudu annuses 160 mg kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Patsientide vanuse mediaan oli 70 aastat (vahemik 37 kuni 95 aastat) ning 53% olid meessoost. Mediaanne aeg alates esialgsest diagnoosist oli 61,5 kuud (vahemik 2,0 kuni 353,6). Eelnevate ravide mediaanne arv oli 2 (vahemik 1 kuni 6) ning 27,9% patsientidest oli saanud 3 või rohkem süsteemset ravi; 98,5% (n = 67) patsientidest oli saanud varem rituksimabil põhinevat keemiaravi ja 85,3% (n = 58) patsientidest oli saanud varem ravi alküülivate ainetega; 5,9%-le patsientidest (n = 4) oli varem tehtud tüvirakkude siirdamine. 63-l (92,6%) patsiendil oli ravieelne üldseisund ECOG järgi 0 või 1. Kahekümne kahel patsiendil (32,4%) oli uuringuga liitumise ajal refraktaarne haigus. Kasvaja ravivastust hinnati Lugano 2014. aasta klassifikatsiooni järgi ja esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, hinnatuna sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) poolt (tabel 6).

Tabel 6. Efektiivsustulemused marginaaltooni lümfoomiga patsientidel sõltumatu läbivaatuskomitee hinnangul (uuring MAGNOLIA)

	Uuring BGB-3111-214 (N = 66) ^a
ORR (95% CI)	68% (55,6; 79,1)
CR	26%
PR	42%
DoR-i mediaan kuudes (95% CI)	NE (25,0; NE)
Sündmustevaba DOR-i esinemissagedus ^b 24. kuul, % (95% CI)	72,9 (54,4; 84,9)
Uuringu järelkontrolli mediaan kuudes (min, max)	28,04 (1,64; 32,89)

^a Uuringus BGB-3111-214 ei olnud kaks patsienti efektiivsuse osas hinnatavad, kuna tsentraalselt kinnitati marginaaltooni lümfoomi üleminek difuusseks B-suurrakk-lümfoomiks.

^b Sündmustevaba ravivastuse esinemissagedusi hinnati Kaplani-Meieri meetodil, 95% usaldusvahemikke hinnati Greenwoodi valemiga.

ORR: üldine ravivastuse määr (*overall response rate*); CR: täielik ravivastus (*complete response*); PR: osaline ravivastus (*partial response*); DoR: ravivastuse kestus (*duration of response*); CI: usaldusvahemik (*confidence interval*), NE: mittehinnatav (*not estimable*)

Uuringus BGB-3111-214 oli mediaanne aeg ravivastuseni 2,79 kuud (vahemik 1,7 kuni 11,1 kuud). Pärast uuringu järelkontrolli mediaanset kestust, mis oli 28,04 kuud (vahemik: 1,64 kuni 32,89 kuud), ei ole sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud mediaanset ravivastuse kestust (DOR) saavutatud (95% usaldusvahemik 25,0 kuud kuni mittehinnatav) ning 24 kuu möödumisel algsest ravivastusest hinnati sündmustevabaks kokku 72,9% (95% usaldusvahemik 54,4 kuni 84,9) ravivastusega osalejatest. Marginaaltsooni lümfoomi kolme alatüübi (ekstranodaalne, nodaalne ja põrna alatüüp) korral olid üldised ravivastuse määrad sarnased.

Kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga (KLL) patsiendid

BRUKINSA efektiivsust KLL-iga patsientidel hinnati kahes randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringus.

Uuring SEQUOIA (BGB-3111-304): mitmekeskuseline III faasi avatud, randomiseeritud uuring zanubrutiniibi võrdlemiseks bendamustiini pluss rituksimabi (BR) kasutamisega varem ravimata kroonilise KLL-iga patsientidel

Uuring SEQUOIA BGB-3111-304 on III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, aktiivravi kontrollrühmaga avatud uuring zanubrutiniibi monoterapiaga võrdlemiseks bendamustiinist ja rituksimabist koosneva kombinatsioonraviga varem ravimata KLL-iga 479 patsiendil, kellel ei olnud 17p deletsiooni (del(17p)) (rühmad A ja B; 1. kohort). Rühm C (2. kohort) on zanubrutiniibi monoterapiaga mitmekeskuseline ühe ravirühmaga uuring varem ravimata KLL-iga 110 patsiendil, kellel oli keskselt kinnitatud del(17p).

Mõlemasse kohorti kaasati 65-aastaseid või vanemaid patsiente ning 18- kuni 65-aastaseid patsiente, kellele kemoimmunoterapia fludarabiini, tsüklofosfamiidi ja rituksimabiga ei sobinud (FCR).

1. kohordi rühma A (zanubrutiniib) ja rühma B (BR) demograafilised ja ravieelsed andmed olid üldiselt tasakaalus. Mõlemas rühmas oli mediaanne vanus 70,0 aastat, patsientide vanuses ≥ 75 aastat osakaal oli rühmas A veidi suurem (26,1%) kui rühmas B (22,3%) ning 65...75-aastaste patsientide osakaal oli rühmas A veidi väiksem (55,2%) kui rühmas B (58,4%). 1. kohordis oli 92,7%-l patsientidest ravieelne ECOG jõudluse staatus 0 või 1 (rühmas A 93,7% ja rühmas B 91,6%). 2. kohordis (rühm C, zanubrutiniib) oli 87,3%-l patsientidest ravieelne ECOG jõudluse staatus 0 või 1.

1. kohordi rühma A (zanubrutiniib) ja 2. kohordi rühma C (zanubrutiniib) demograafilised ja ravieelsed andmed olid samuti üldiselt sarnased.

1. kohordis stratifitseeriti randomiseerimine vanuse (< 65 aastat vs ≥ 65 aastat), Binet' staadiumi (C versus A või B), immunoglobuliini raske ahela muutliku piirkonna (IGHV) mutatsiooni staatuse (muteerunud vs muteerumata) ja geograafilise piirkonna (Põhja-Ameerika versus Euroopa versus Aasia Vaikse ookeani piirkond) järgi. Randomiseeriti kokku 479 patsienti (ravikavatsuslik [ITT] analüüsikogum), 241 pidevale ravile zanubrutiniibi monoterapiaga ja 238 ravile bendamustiini ja rituksimabiga (BR) 6 ravitsükli jooksul.

1. kohordis said rühma A patsiendid 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Rühmas B said patsiendid 6 tsükli jooksul iga tsükli esimesel 2 päeval bendamustiini annuses 90 mg/m² ööpäevas ning rituksimabi 1. tsükli annuses 375 mg/m² ja 2. kuni 6. tsükli annuses 500 mg/m². Iga ravitsükkel kestis ligikaudu 28 päeva. 2. kohordis (rühm C) manustati patsientidele 160 mg zanubrutiniibi kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

1. kohordil oli esmane tulemusnäitaja progressioonivaba elumus (PFS) keskse sõltumatu läbivaatamiskomitee (IRC) hinnangul. Teisene tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse esinemissagedus IRC hindamise põhjal.

1. kohordis oli mediaanne PFSi järelkontrolli kestus 25,0 kuud (vahemik: 0,0 kuni 41,4). PFSi osakaal oli 24. kuul zanubrutiniibi kasutamisel 85,5% (95% usaldusvahemik: 80,1; 89,6) ja BR-i kasutamisel

69,5% (95% usaldusvahemik: 62,4; 75,5). 2. kohordis oli mediaanne PFSi järelkontrolli kestus 27,9 kuud (vahemik: 1,0 kuni 38,8) ja PFSi osakaal oli 24. kuul 88,9% (95% usaldusvahemik: 81,3; 93,6). Ravivastuse üldine esinemissagedus (ORR) oli IRC hinnangul 2. kohordis 90,0% (95% usaldusvahemik: 82,8; 94,9). Mediaanne aeg osalise või suurema ravivastuse saavutamiseni IRC hinnangul oli 1. ja 2. kohordi zanubrutiniini rühmas vastavalt 2,89 kuud (vahemik: 1,8; 14,2) ja 2,86 kuud (vahemik: 1,9; 13,9).

1. kohordis efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 7. PFSi Kaplani-Meieri kõverad 1. kohordi mõlemal rühmal on esitatud Joonis 1.

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus SEQUOIA

Tulemusnäitaja	1. kohort*	
	Patsiendid ilma Del(17p)-ta	
	Zanubrutiniib (N = 241)	Bendamustiin + rituksimab (N = 238)
Progressioonivaba elumus [†]		
Juhtude arv, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Haiguse progresseerumine, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Surm, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediaan (95% CI), kuud ^a	NE (NE; NE)	33,7 (28,1; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P-väärtus ^c	< 0,0001	
Ravivastuse üldine esinemissagedus [†] % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Ravivastuse üldine esinemissagedus: CR+CRi+nPR+PR, CR: täielik ravivastus, CRi: täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude taastumisega, nPR: osaline nodulaarne ravivastus, PR: osaline ravivastus, CI: usaldusvahemik, NE: mittehinnatav, PFSi järelkontrolli mediaanne aeg oli 25,0 kuud (95% CI: 24,6, 25,2).

* ITT analüüsikogum

[†] Sõltumatu keske läbivaatuskomitee hinnangul.

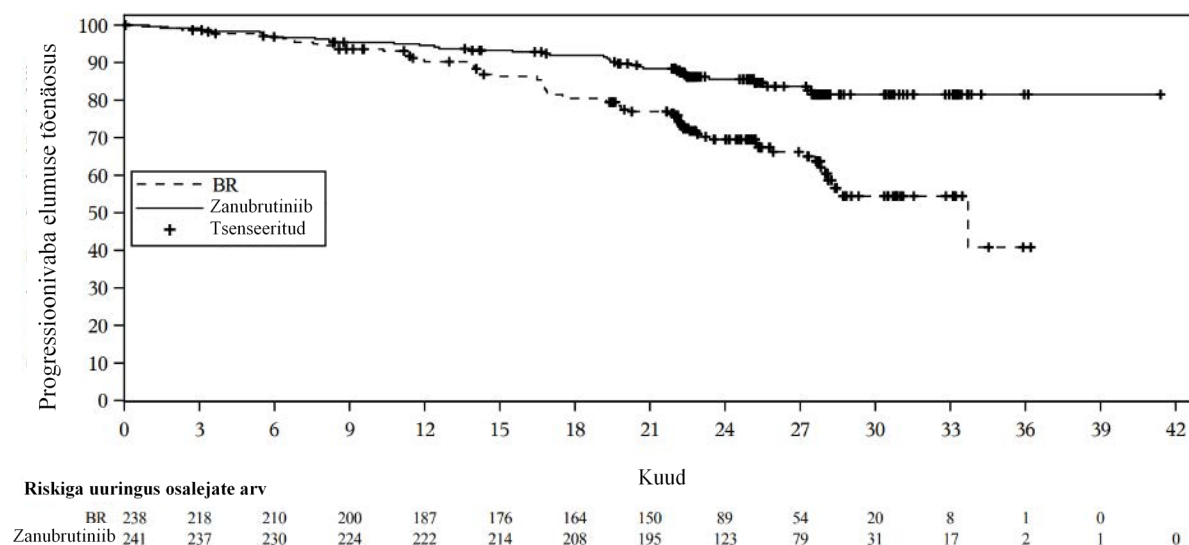
a Kaplani-Meieri hindamise põhjal.

b Stratifitseeritud Coxi regressioonimudeli põhjal, kus bendamustiin + rituksimab on võrdlusrühm.

c Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

Uuendatud PFSi erianalüüsis mediaanse järelkontrolli kestusega 33,5 kuud püsis uurija hinnatud PFS kooskõlas esmase analüüsiga, riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,33 (95% usaldusvahemik: 0,22 kuni 0,48, kirjeldav $P < 0,0001$) zanubrutiniibi rühmal võrreldes BR rühmaga. Zanubrutiniibi rühmas mediaanset PFSi ei saavutatud ja BR rühmas oli see 39,2 kuud. 36. kuul pärast randomiseerimist oli 83,6% zanubrutiniibiga ravitud patsientidest ja 55,1% BR-iga ravitud patsientidest hinnatud progressioonivabaks ja olid elus. Mediaanse järelkontrolli kestusega 35,8 kuud mediaanset üldist elumust (*overall survival*, OS) kummaski rühmas ei saavutatud; 36. kuu OS-i esinemissagedus oli hinnanguliselt vastavalt zanubrutiniibi rühmas 90,9% (95% usaldusvahemik: 86,3 kuni 94,0) ja BR-i rühmas 89,5% (95% usaldusvahemik: 84,2 kuni 93,1).

Joonis 1. IRC hinnatud PFSi Kaplani-Meieri kõver uuringu SEQUOIA 1. kohordil (ITT populatsioon)



Uuring ALPINE (BGB-3111-305): III faasi randomiseeritud uuring zanubrutiniibi võrdlemiseks ibrutiniibi kasutamisega retsidiveerunud/refraktaarse (R/R) KLL-iga patsientidel

Uuring ALPINE (BGB-3111-305) on III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, aktiivravi kontrollrühmaga avatud uuring. Sellesse kaasati retsidiveerunud või refraktaarse KLL-iga 652 patsienti, kes olid saanud vähemalt ühe süsteemse ravikuuri. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas 160 mg zanubrutiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas või 420 mg ibrutiniibi suu kaudu üks kord ööpäevas, mida jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse (< 65 aastat *versus* ≥ 65 aastat), geograafilise piirkonna (Hiina *versus* mitte-Hiina), refraktaarsuse (jah või ei) ja del(17p)/TP53 mutatsiooni staatuse (olemas või puudub) järgi.

ITT analüüsikogumi ravirühmade vahel ja esimesel 415 randomiseeritud patsiendil olid ravieelsed demograafilised ja haiguse andmed üldiselt tasakaalus.

ITT analüüsikogumis oli vanuse mediaan zanubrutiniibi rühmas 67,0 aastat ja ibrutiniibi rühmas 68,0 aastat. Kummagi rühma suurema osa patsientide ECOG sooritusvõime skoor oli 0 või 1 (97,9% zanubrutiniibi rühmas; 96,0% ibrutiniibi rühmas). Esimesel 415 randomiseeritud patsiendil täheldati sarnaseid demograafilisi ja algunnuseid. Eelnevate süsteemse raviliinide arvu mediaan on zanubrutiniibi rühmas 1 (vahemik 1...6) ja ibrutiniibi rühmas 1,0 (vahemik 1...8) nii ITT analüüsikogumis kui ka esimesel 415 randomiseeritud patsiendil.

Uuringust 305 jäeti varem BTK inhibiitoriga ravitud patsiendid välja ning zanubrutiniibi kasutamise kohta pärast varasemat ravi BCL 2 inhibiitoriga on saadaval piiratud andmed.

Kokku 652 patsiendist 327 määrati saada zanubrutiniibi monoterapiat ja 325 ibrutiniibi monoterapiat. Efektiivsuse hindamisel võeti aluseks eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs ITT populatsiooni esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta. Neist 207 oli randomiseeritud zanubrutiniibi monoterapia rühma ja 208 ibrutiniibi monoterapia rühma. Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 8.

Esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse üldine esinemissagedus (ORR, määratletud kui osaline või parem ravivastus).

Eelnevalt määratletud ORR-i vaheanalüüsis esimesel 415 randomiseeritud patsiendil näidati uuringuplaanis määratletud esmase tulemusnäitaja osas uurija hinnangul zanubrutiniibi mittehalvemust (ühepoolne $p < 0,0001$) ja paremust (kahepoolne $p = 0,0006$) ibrutiniibi suhtes. IRC poolt kindlaksmääratud ravivastus näitas samuti zanubrutiniibi mittehalvemust ibrutiniibi suhtes (ühepoolne $p < 0,0001$). ORR-i lõppanalüüsis oli uurija hinnatud ORR zanubrutiniibi rühmas jätkuvalt suurem (79,5% versus 71,1%) kui ibrutiniibi rühmas (kirjeldav $p = 0,0133$); IRC kindlaksmääratud ORR oli samuti zanubrutiniibi rühmas oluliselt suurem kui ibrutiniibi rühmas, mis näitab selle paremust (vastavalt 80,4% versus 72,9%; kahepoolne $p = 0,0264$).

Tabel 8. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALPINE (kõigi 415 randomiseeritud patsiendi lõppanalüüs) uurija (uuringuplaanis määratletud esmane tulemusnäitaja) ja IRC hinnangul

	Uurija hinnatud uuringuplaanis määratletud esmane tulemusnäitaja		IRC hinnatud	
Tulemusnäitaja	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N=208)	Zanubrutiniib (N = 207)	Ibrutiniib (N = 208)
Ravivastuse üldine esinemissagedus ^s n (%) (95% CI)	162 (78,3) (72,0; 83,7)	130 (62,5) (55,5; 69,1)	158 (76,3) (69,9; 81,9)	134 (64,4) (57,5; 70,9)
Ravivastuste suhe ^a (95% CI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Mittehalvemus ^b	Ühepoolne p-väärtus < 0,0001		Ühepoolne p-väärtus < 0,0001	
Paremus ^c	Kahepoolne p-väärtus 0,0006		Kahepoolne p-väärtus 0,0121	
Ravivastuse kestus ^d : nähtudeta 12 kuu sagedus % (95% CI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Ravivastuse üldine esinemissagedus : CR + CRi + nPR + PR, CR: täielik ravivastus, CRi: täielik ravivastus koos mittetäieliku vererakkude taastumisega, nPR: osaline nodulaarne ravivastus, PR: osaline ravivastus, CI: usaldusvahemik. Lõppanalüüsis mediaanset ravivastuse kestust uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas ei saavutatud, mediaanne uuringu järelkontrolli kestus oli zanubrutiniibi rühmas 15,31 kuud (vahemik: 0,1; 23,1) ja ibrutiniibi rühmas 15,43 kuud (vahemik: 0,1; 26,0).

^s ORR-i mittehalvemuse hüpoteesi testimine vaheanalüüsis esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta ühepoolse olulise tasemega 0,005.

^a Ravivastuste suhe: ORR-i hinnanguline suhe zanubrutiniibi rühmas jagatuna suhtega ibrutiniibi rühmas.

^b Stratifitseeritud test null-ravivastuse suhte 0,8558 suhtes.

^c Stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli test.

^d Kaplani-Meieri hinnang

Mediaanne aeg ravivastuse saavutamiseni uuringu hinnangul ORR-i vaheanalüüsis esimese 415 randomiseeritud patsiendi kohta oli zanubrutiniibi rühmas 5,59 kuud (vahemik: 2,7; 14,1) ja ibrutiniibi rühmas 5,65 kuud (vahemik: 2,8; 16,7). IRC hindamistulemused olid sellega kooskõlas (zanubrutiniibi rühmas 5,55 kuud vs ibrutiniibi rühmas 5,63 kuud). ORR-i lõppanalüüsis kõigi 652 randomiseeritud patsiendi kohta jäi mediaanne aeg ravivastuse saavutamiseni samaks (zanubrutiniibi rühmas ja ibrutiniibi rühmas vastavalt uurija hinnangul 5,59 kuud vs 5,65 kuud ja IRC hinnangul 5,52 kuud vs 5,62 kuud).

Esimese 415 randomiseeritud patsiendi seas olnud del(17p) mutatsiooniga patsientidel oli ORR uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas 83,3% (95% usaldusvahemik 62,5; 95,3; 20 patsienti 24-st) ja ibrutiniibi rühmas 53,8% (95% usaldusvahemik 33,4; 73,4; 14 patsienti 26-st). IRC hindamise põhjal oli ORR zanubrutiniibi rühmas 79,2% (95% usaldusvahemik 57,8; 92,9; 19 patsienti 24-st) ja ibrutiniibi rühmas 61,5% (95% usaldusvahemik 40,6; 79,8; 16 patsienti 26-st). ORR-i lõppanalüüsis kõigi 652 randomiseeritud patsiendi kohta oli ORR uurija hinnangul zanubrutiniibi rühmas 86,7% (95% usaldusvahemik 73,2; 94,9; 39 patsienti 45-st del(17p) mutatsiooniga) ja ibrutiniibi rühmas 56,0% (95% usaldusvahemik 41,3; 70,0; 28 patsienti 50-st del(17p) mutatsiooniga). IRC hindamise põhjal oli ORR zanubrutiniibi rühmas 86,7% (95% usaldusvahemik 73,2; 94,9; 39 patsienti 45-st del(17p) mutatsiooniga) ja ibrutiniibi rühmas 64,0% (95% usaldusvahemik 49,2; 77,1; 32 patsienti 50-st del(17p) mutatsiooniga).

Lõpliku progressioonivaba elumuse analüüsi ehk PFS-analüüsi eelnevalt määratud ajal (andmete lõppkuupäev 8. august 2022) oli kaasatud kokku 652 patsienti. Mediaanne PFSi järelkontrolli kestus oli uurija hinnangul 28,1 kuud ja sõltumatu hindamiskomitee (IRC) hinnangul 30,7 kuud. Zanubrutiniibi kasutamine andis uurija ja IRC hinnangul PFSi osas parema tulemuse võrreldes ibrutiniibiga. Efektiivsusega seotud tulemused PFSi osas on toodud tabelis 9 ja IRC hinnangul tehtud Kaplani-Meyeri PFSi analüüs on näidatud joonisel 2.

Tabel 9. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus ALPINE (kõigi 652 randomiseeritud patsiendi andmete eelnevalt kindlaksmääratud lõplik PFS-analüüs) uurija ja IRC hinnangul (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)

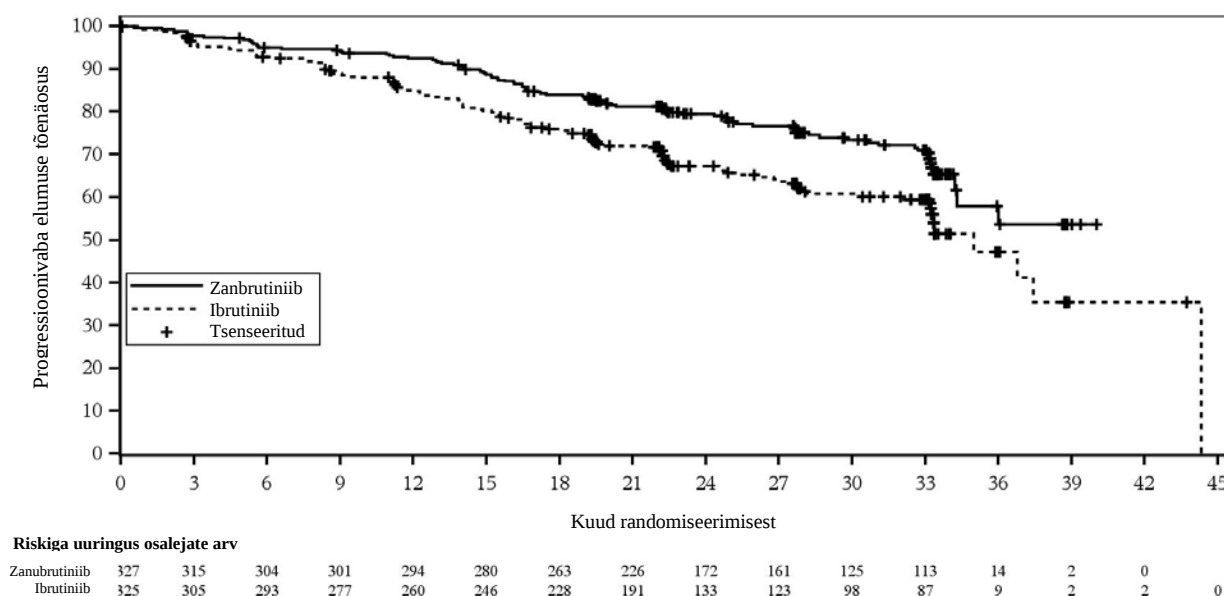
Tulemusnäitaja	Uurija hinnangul		Sõltumatu hinnangul*	
	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)	Zanubrutiniib (N = 327)	Ibrutiniib (N = 325)
Progressioonivaba elumus				
Juhud, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Riskitiheduste suhe ^a (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
Kahepoolne p-väärtus ^b	0,0024		0,0024	

* Sõltumatu keske läbivaatamiskomitee poolt.

^a Stratifitseeritud Coxi regressioonimudeli põhjal, kus ibrutiniib on võrdlusrühm.

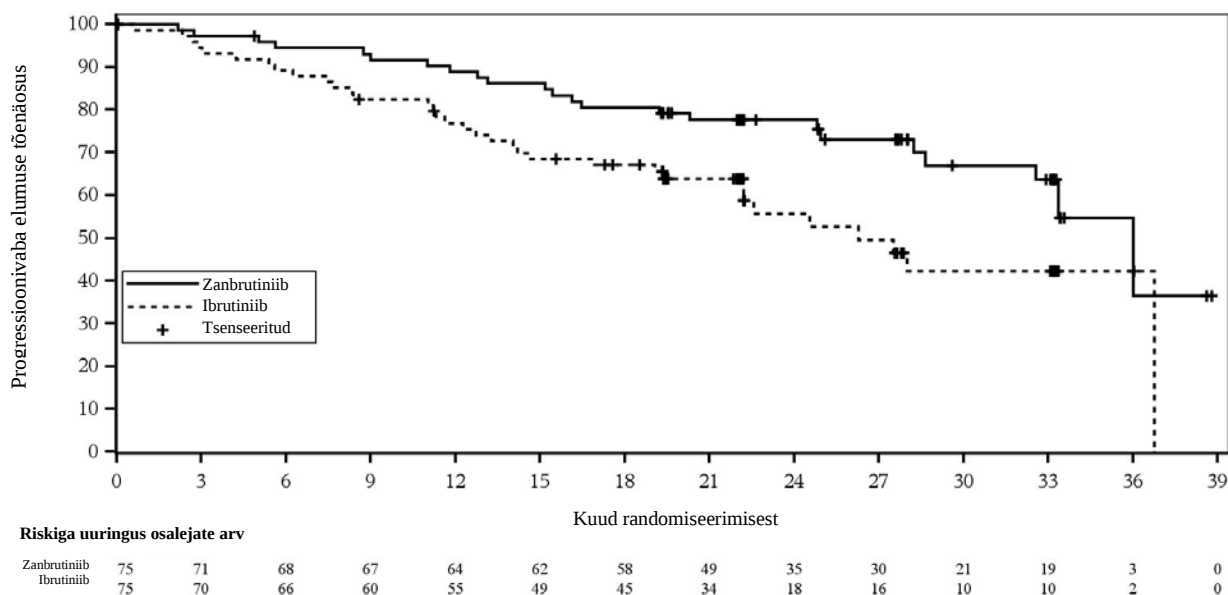
^b Stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

Joonis 2. Kaplani-Meyeri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu läbivaatamiskomitee (ravikavatsuslik populatsioon) (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)



Del(17p)/TP53 mutatsiooniga patsientidel oli uurija hinnangul progressioonivaba elumuse riskitiheduste suhe 0,53 (95% CI: 0,31; 0,88). Sõltumatu läbivaatuse kohaselt oli riskitiheduste suhe 0,52 (95% CI: 0,30; 0,88) (joonis 3).

Joonis 3. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu läbivaatamiskomitee Del 17P või TP53 (ravikavatsuslik populatsioon) mutatsiooniga patsientide kohta (andmete lõppkuupäev 8. august 2022)



Hinnangulise mediaanse järelkontrolli ajaga 32,8 kuud ei saavutatud kummaski rühmas mediaanset üldist elumust, kuna 17%-l patsientidest esinesid nähud.

Follikulaarse lümfoomiga patsiendid

Zanubrutiniibi efektiivsust kombinatsioonis obinutuzumabiga võrreldes ainult obinutuzumabiga hinnati II faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuselises uuringus ROSEWOOD (BGB-3111-212). Uuringusse kaasati kokku 217 patsienti, kellel oli retsidiveerunud (määratletud kui haiguse progresseerumine pärast viimast ravi) või refraktaarne (määratletud kui täieliku või osalise ravivastuse puudumine pärast viimast ravi) I kuni IIIa staadiumi follikulaarne lümfoom ja kes olid varem saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset raviskeemi, sealhulgas anti-CD20 antikehi ning sobivat alküüliva aine põhist kombinatsioonravi. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas 160 mg zanubrutiniibi suu kaudu kaks korda ööpäevas (kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni) kombinatsioonis 1000 mg obinutuzumabiga intravenoosselt (rühm A) või ainult obinutuzumabi (rühm B). Obinutuzumabi manustati esimese tsükli 1., 8. ja 15. päeval, seejärel 2. kuni 6. tsükli 1. päeval. Iga tsükkel kestis 28 päeva. Patsiendid said valikulist säilitusravi obinutuzumabiga, üks infusioon igas teises tsükli, maksimaalselt 20 annust.

Pärast 12 tsükli läbimist oli obinutuzumabi rühma randomiseeritud patsientidel haiguse progresseerumise või ravivastuse puudumise (parim ravivastus oli määratletud kui stabiilne haigus) korral lubatud üle minna teise rühma ja saada zanubrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni.

Randomiseerimisel lähtuti stratifitseerimisest, mis põhines varasemate raviliinide arvul (2 kuni 3 versus > 3), rituksimabi-refraktaarsuse staatusel (jah versus ei) ja geograafilisel piirkonnal (Hiina versus teised riigid).

217-l randomiseeritud patsiendi ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse näitajad olid zanubrutiniibi kombinatsiooni rühmas ja obinutuzumabi monoterapia rühmas üldjoontes tasakaalus. Vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 31 kuni 88), 49,8% olid mehed ja 64,1% europiidsest rassist. Enamikul (97,2%) patsientidest oli ravieelne üldseisund ECOG järgi 0 või 1.

Sõelumisel oli enamikul patsientidest Ann Arbori järgi III või IV staadium (179 patsienti [82,5%]). Kaheksakümne kaheksal patsiendil (40,6%) oli massiivne haigus (määratletud kui ≥ 1 ravieelne

sihtkollle läbimõõduga ≥ 5 cm). GELF-i (*Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) kriteeriumitele vastas 123 patsienti (56,7%).

Eelnevate vähivastaste raviliinide mediaanarv oli 3 (vahemik: 2 kuni 11 liini). Kõik 217 patsienti olid enne saanud ≥ 2 raviliini, mis sisaldasid rituksimabi (kas monoterapiana või kombinatsioonis keemiaraviga) ning 59 patsienti 217-st (27,2%) olid enne saanud > 3 raviliini. 217-st patsiendist 114-l (52,5%) oli haigus rituksimabi suhtes refraktaarne (määratletud kui induktsioon- või säilitusravi tingimustes ravivastuse puudumine või haiguse progresseerumine mis tahes varasema rituksimabi sisaldava raviskeemi [monoterapia või kombinatsioon keemiaraviga] kasutamise ajal, või haiguse progresseerumine 6 kuu jooksul pärast viimast rituksimabi annust). Kaksteist patsienti (5,5%) olid varem saanud obinutuzumabi.

Kokku 217-st patsiendist randomiseeriti 145 zanubrutiniibi kombinatsiooni rühma ja 72 obinutuzumabi monoterapiarühma. Järelkontrolliperioodi mediaan on esitatud tabelis 10. Zanubrutiniibravi kestuse mediaan andmete lõppkuupäeval 31. detsembril 2024 oli 12,4 kuud.

Obinutuzumabi monoterapiarühma randomiseeritud 72-st patsiendist 36 läksid üle kombinatsioonravi rühma.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sõltumatu läbivaatuskomitee hinnatud üldine ravivastuse määr (määratletud kui täielik või osaline ravivastus) Lugano mitte-Hodgkini lümfoomide klassifikatsiooni järgi. Peamised teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS) ja üldine elumus (*overall survival*, OS).

Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 10 joonisel 4.

Tabel 10. Efektiivsusega seotud tulemused sõltumatu keskse läbivaatuskomitee hinnangul (ITT) (uuring ROSEWOOD)

	Zanubrutiniib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	Obinutuzumab (N = 72) n (%)	Zanubrutiniib + obinutuzumab (N = 145) n (%)	Obinutuzumab (N = 72) n (%)
Andmete lõppkuupäev	31. DETS. 2024		25. JUUNI 2022	
Järelkontrolli kestuse mediaan (kuudes)	36,83	31,52	20,21	20,40
Üldine ravivastuse määr, n (%) (95% CI ^a)	102 (70,3) (62,2; 77,6)	32 (44,4) (32,7; 56,6)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
P-väärtus ^b	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Ravivastuse kestus (kuudes)				
Mediaan (95% CI) ^c	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14 (9,2; 25,1)
Progressioonivaba elumus (kuudes)				
Mediaan (95% CI) ^c	22,1 (16,1; 34,0)	10,3 (6,5; 13,8)	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Üldine ravivastuse määr: CR + PR, CR – täielik ravivastus (*complete response*), PR – osaline ravivastus (*partial response*)

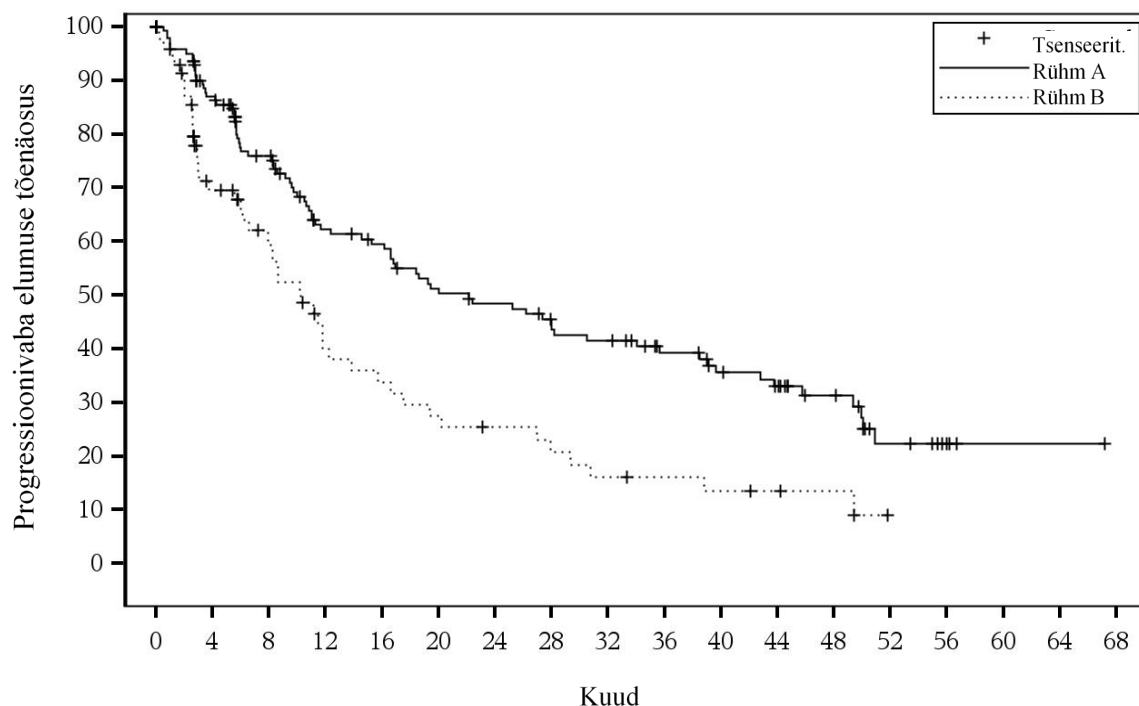
^a Hinnatud Clopperi-Pearsoni meetodil.

^b Cochran-Manteli-Haenszeli meetod, stratifitseeritud rituksimabi-refraktaarsuse staatuse, varasemate raviliinide arvu ja geograafilise piirkonna järgi IRT.

^c Mediaane hinnati Kaplani-Meieri meetodil; 95% usaldusvahemikke hinnati Brookmeyer ja Crowley meetodil.

^d Ravivastuse kestuse määra hinnati Kaplani-Meieri meetodil; 95% usaldusvahemikke hinnati Greenwoodi valemi abil. Ravivastuse kestus ei olnud I tüüpi vea suhtes kontrollitud ja usaldusvahemikud on olemuselt nominaalsed.

Joonis 4. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse diagramm, mille koostas sõltumatu keskne läbivaatuskomitee (ITT)



Riskiga patsientide arv:

Rühm A	145	135	117	95	93	80	70	68	65	59	55	54	51	50	44	43	42	39	34	34	28	27	24	17	17	13	8	7	3	1	1	1	1	1	0
Rühm B	72	61	41	35	31	27	19	17	16	14	13	12	11	11	9	8	7	6	6	6	5	5	4	3	3	1	0								

Rühm A, zanubrutiniib + obinutuzumab; rühm B, obinutuzumab

Üldine elumus

31. detsembri 2024 aasta seisuga suri kombinatsioonravi rühmas 51 patsienti (35,2%) ja obinutuzumabi monoterapia rühmas 33 patsienti (45,8%). Kaheksateistkümnendal kuul oli üldise elumuse määr kombinatsioonravi rühmas 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) ja obinutuzumabi monoterapia rühmas 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8). Üldise elumuse analüüsil võivad segavat mõju avaldada andmed 36 patsiendi (50,0%) kohta, kes läksid obinutuzumabi monoterapiast üle kombinatsioonravi rühma.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama BRUKINSAGA läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta lümfooplasmatsüütilise lümfoomi ja küpsete B-rakuliste kasvaja ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

BRUKINSA on saadaval kõvakapslite (80 mg) ja õhukese polümeerikattega tablettidena (160 mg). Võrdlevad biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringud näitasid, et tableti ravimvormi kasutamisel võrreldes kapsli ravimvormiga on tühja kõhuga C_{max} 1,2 korda kõrgem ja AUC bioekvivalentne. Täis kõhuga oli tableti ravimvormil võrreldes kapsli ravimvormiga C_{max} 1,5 kuni 1,8 korda kõrgem ja AUC 1,1 kuni 1,2 korda kõrgem. Kontsentratsiooni ja ohutuse suhe näitas, et suurem kontsentratsioon tableti ravimvormi kasutamisel ei põhjusta täiendavaid ohutusprobleeme.

Zanubrutiniibi maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) suurenevad proportsionaalselt annusevahemikus 40 mg kuni 320 mg (0,13-

kuni 1-kordne soovitatav päevane koguannus). Pärast korduvat manustamist ühe nädala jooksul täheldati zanubrutiniibi piiratud süsteemset akumul eerumist.

Zanubrutiniibi päevase AUC geomeetriline keskmine (% CV) tasakaalukontsentratsioonil on 2,099 (42%) ng·h/ml pärast annust 160 mg kaks korda ööpäevas ja 1,917 (59%) ng·h/ml pärast annust 320 mg üks kord ööpäevas. Zanubrutiniibi geomeetriline keskmine (% CV) C_{max} tasakaalukontsentratsioonil on 299 (56%) ng/ml pärast annuse 160 mg manustamist kaks korda ööpäevas ja 533 (55%) ng/ml pärast 320 mg manustamist üks kord ööpäevas.

Imendumine

Mediaanne zanubrutiniibi t_{max} on 2 tundi. Zanubrutiniibi AUC-s või C_{max} -is kliiniliselt olulisi erinevusi tervetel uuringus osalejatel ei täheldatud, olles neile enne manustanud rasvasisaldusega einet (ligikaudu 1000 kalorit, millest 50% rasva kalorsusest).

Jaotumine

Zanubrutiniibi näiva jaotusruumala geomeetriline keskmine (% protsentides) tasakaalukontsentratsioonil on lõppfaasis (V_z/F) 522 l (71%). Zanubrutiniibi plasmavalguga seondumine on ligikaudu 94% ning vere ja plasma suhe 0,7...0,8.

Metabolism

Zanubrutiniibi metaboliseerib peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 3A.

Eritumine

Zanubrutiniibi annuse keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 2 kuni 4 tundi pärast 160 mg või 320 mg zanubrutiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist. Zanubrutiniibi näiva suukaudse kliirensi (CL/F) geomeetriline keskmine (%CV) terminaalfaasis oli 128 (61%) l/h. Pärast ühekordse radioaktiivselt märgistatud zanubrutiniibi 320 mg annuse manustamist tervetele isikutele väljus annus ligikaudu 87% ulatuses väljaheitega (38% annusest oli muutumatul kujul) ja 8% uriiniga (vähem kui 1% annusest oli muutumatul kujul).

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus (19 kuni 90 aastat, keskmine vanus $65 \pm 12,5$) ei omanud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 1291$).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei omanud sugu (872 meessoost ja 419 naissoost) kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale.

Rass

Rassil (964 europiidsest rassist, 237 asiaadid, 30 mustanahalised ja 25 liigitatud muu rassi hulka) ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 632$).

Kehakaal

Kehakaalul (36 kuni 149 kg, keskmine kehakaal $76,5 \pm 16,9$ kg) ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ($N = 1291$).

Neerukahjustus

Zanubrutiniib eritub neerude kaudu minimaalselt. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei mõjutanud kerge ja mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens $[CrCl] \geq 30$ ml/min, vastavalt Cockcroft-Gaulti valemile) zanubrutiniibi kontsentratsiooni. Analüüs põhines normaalse neerufunktsiooniga 362 patsiendi, kerge neerukahjustusega 523 patsiendi, mõõduka neerukahjustusega 303 patsiendi, raske neerukahjustusega 11 patsiendi ja ühe lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendi andmetel. Raske neerukahjustuse ($CrCl < 30$ ml/min) ja dialüüsi mõju zanubrutiniibi farmakokineetikale ei ole teada.

Maksakahjustus

Zanubrutiniibi kogu AUC suurenes kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste A) 11%, mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste B) 21% ja raske maksakahjustusega isikutel 60% (Child-Pugh aste C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Zanubrutiniibi seondumata AUC suurenes kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste A) 23%, mõõduka maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh aste B) 43% ja raske maksakahjustusega isikutel 194%. (Child-Pugh aste C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega. Täheledatakse Child-Pugh' astme, ravieelse seerumi albumiinisalduse, ravieelse seerumi bilirubiinisalduse ja ravieelse protrombiinaja olulist korrelatsiooni seondumata zanubrutiniibi AUC-ga.

In vitro uuringud

CYP ensüümid

Zanubrutiniib on nõrk CYP2B6 ja CYP2C8 indutseerija. Zanubrutiniib ei indutseeri CYP1A2.

Samaaegne manustamine transpordi substraatide/inhibiitoritega

Zanubrutiniib on tõenäoliselt P-gp substraat. Zanubrutiniib ei ole OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 või OATP1B3 substraat ega inhibiitor.

Farmakodünaamilised koostoimed

In vitro uuringu kohaselt on zanubrutiniibi ja rituksimabi vaheliste farmakodünaamiliste koostoimete tõenäosus väike ja zanubrutiniib tõenäoliselt ei häiri CD20-vastaste antikehade poolt esilekutsutavat antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) toimet. *In vitro* ja *ex vivo* uuringutes ja loomkatsetes zanubrutiniib ei mõjutanud või mõjutas minimaalselt trombotsüütide aktivatsiooni, glükoproteiini ekspressiooni ja trombide moodustumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksilisus

Zanubrutiniibi üldist toksikoloogilist profiili iseloomustati suukaudse manustamisega Sprague-Dawley liini rottidele kuni 6-kuulise ravi jooksul ja beagle-tõugu koertele kuni 9-kuulise ravi jooksul.

Rottide kuni 6-kuulise raviga korduvannuste uuringus täheldati annusega 1000 mg/kg ööpäevas (81 korda suurem kliinilisest AUC-st) katseravimiga seotud suuremust koos histopatoloogiliste muutustega seedetraktis. Muid leide täheldati annusega ≥ 30 mg/kg ööpäevas (3-kordne kliiniline AUC) peamiselt pankreases (atroofia, fibroplasia, hemorraagia ja/või põletikurakkude infiltratsioon), alates annusest 300 mg/kg ööpäevas (16-kordne kliiniline AUC) nina/suu/silmade ümbruse nahas (põletikurakkude infiltratsioon, erosioon/haavand) ning annusega 300 mg/kg ööpäevas kopsus (makrofaagide ilmumine alveoolidesse). Kõik nähud taandusid 6-nädalase paranemisperioodiga kas täielikult või osaliselt, välja arvatud pankreasega seotud sümptomid, mida ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Koerte kuni 9-kuulise raviga korduvannuste uuringus täheldati annustega 10 mg/kg ööpäevas (3-kordne kliiniline AUC) kuni 100 mg/kg ööpäevas (18-kordne kliiniline AUC) katseravimiga seotud kliinilisi leide peamiselt seedetraktis (pehme/vesine/limane väljaheide), nahal (lööve, punaseks värvumine ja paksenemine/ketendus) ning mesenteriaalsetes, mandibulaarsetes ja soolestiku lümfisõlmedes ja põrnas (lümfoidkoe vähenemine või erütrüfagosütoos). Kõik nähud taandusid 6-nädalase paranemisperioodiga kas täielikult või osaliselt.

Kartsinogeensus/genotoksilisus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole zanubrutiniibiga tehtud.

Zanubrutiniib ei olnud mutageenne bakterite mutageensusu testis (Ames), ei olnud klastogeenne kromosoomaberratsiooni testis (hiina hamstri munasarja rakkudel) imetajarakkudel ega olnud klastogeenne *in vivo* luuüdi mikrotuumatestis rottidel.

Arengu- ja reproduktsioonitoksilisus

Isas- ja emasloomade fertiilsuse ja varase embrüonaalse arengu uuringus rottidel kasutati suukaudseid zanubrutiniibi annuseid 30, 100 ja 300 mg/kg ööpäevas. Toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele ei täheldatud, kuid suurima uuritud annuse korral täheldati spermas morfoloogilisi kõrvalekaldeid ja implantatsioonijärgsete kadude suurenemist. Annus 100 mg/kg ööpäevas on ligikaudu 13 korda suurem inimese raviannusest.

Embrüo ja loote arengu toksilisuse uuringud viidi läbi nii rottide kui ka küülikutega. Zanubrutiniibi manustati tiinetele rottidele organogeneesi perioodil suu kaudu annustes 30, 75 ja 150 mg/kg ööpäevas. Kõigil annusetasemetel täheldati emasloomade toksilisuse puudumisel vääraarenguid südames (2- või 3-kambrilised südamed esinemissagedusega 0,3...1,5%) Annus 30 mg/kg ööpäevas on ligikaudu 5 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist (AUC) inimestel.

Zanubrutiniibi manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi perioodil annuses 30, 70 ja 150 mg/kg ööpäevas põhjustas suurima annuse korral implantatsioonijärgse katkemise. Annus 70 mg/kg on ligikaudu 25 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist (AUC) inimestel ja seda seostati toksilisusega emasloomale.

Prenataalse ja postnataalse arengutoksilisuse uuringus manustati rottidele suu kaudu zanubrutiniibi annustes 30, 75 ja 150 mg/kg ööpäevas alates implantatsioonist kuni võõrutamiseni. Keskmise ja suure annusega rühmade järglastel oli kehakaal enne võõrutamist vähenenud ja kõigil annuserühmadel esines silmakahjustusi (nt katarakt, väljaulatuv silm). 30 mg/kg ööpäevane annus on ligikaudu 5 korda suurem terapeutilisest kontsentratsioonist inimestel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlaurylsulfaat (E487)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Povidoon
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid lastekindla polüpropüleenist sulguriga. Karbis on üks pudel 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa
Tel: +353 1 566 7660
E-post beone.ireland@beonemed.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa Ravimiameti veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: zanubrutiniibi efektiivsuse ja ohutuse edasiseks kinnitamiseks retsidi veerunud/refraktaarse marginaaltsooni lümfoomiga patsientidel esitab müügiloa hoidja müügiloa saamise järgse efektiivsusuuringu lõpparuande: uuring BGB-3111-308: ülemaailmne mitmekeskuseline avatud, randomiseeritud II faasi uuring zanubrutiniibi ja rituksimabi kombinatsioonravi võrdlemiseks lenalidomiidi ja rituksimabi kombinatsioonraviga retsidi veerunud/refraktaarse marginaaltsooni lümfoomiga patsientidel (NCT05100862).	IV kvartal 2028

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP KAPSEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BRUKINSA 80 mg kõvakapslid
zanubrutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg zanubrutiniibi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapslid
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Iirimaa
Tel: +353 1 566 7660
E-post beone.ireland@beonemed.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BRUKINSA

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL KAPSEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BRUKINSA 80 mg kõvakapslid
zanubrutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg zanubrutiniibi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapslid
120 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP TABLETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BRUKINSA 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
zanubrutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg zanubrutiniibi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Iirimaa
Tel: +353 1 566 7660
E-post beone.ireland@beonemed.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

BRUKINSA

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDEL TABLETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

BRUKINSA 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
zanubrutiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg zanubrutiniibi

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1576/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BRUKINSA 80 mg kõvakapslid zanubrutiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BRUKINSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BRUKINSA võtmist
3. Kuidas BRUKINSA võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BRUKINSA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BRUKINSA ja milleks seda kasutatakse

BRUKINSA on vähiravim, mis sisaldab toimeainena zanubrutiniibi. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteiinkinaasi inhibiitoriteks. See ravim toimib, blokeerides Brutoni türosiinkinaasi – kehavalku, mis aitab neil vähirakkudel kasvada ja ellu jääda. Selle valgu blokeerimisega vähendab BRUKINSA vähirakkude arvu ja aeglustab haiguse süvenemist.

BRUKINSA kasutatakse Waldenströmi makroglobulineemia (ehk lümfoplasmatsüütiline lümfoom) raviks. See on vähk, mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid, B-lümfotsüüte, ja mis moodustab liiga palju valku nimetusega IgM.

Seda ravimit kasutatakse, kui haigus on taastekkinud või kui ravi ei ole toimunud, või patsientidel, kellele ei saa anda keemiaravi koos antikehaga.

BRUKINSA kasutatakse ka marginaaltooni lümfoomi raviks. See on üht tüüpi vähkkasvaja, mis haarab ka B-lümfotsüüte ehk B-rakke. Marginaaltooni lümfoomi korral paljunevad ebanormaalsed B-rakud liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. See võib põhjustada organismi loomulikku kaitsesüsteemi kuuluvate elundite (nt lümfisõlmed ja põrn) suurenemist. Samuti võivad ebanormaalsed B-rakud kahjustada mitmesuguseid elundeid, nagu magu, süljenäärmeid, kilpnääret, silmi, kopse, luuüdi ja verd. Patsiendil võib tekkida palavik, kehakaalu vähenemine, väsimus ja öine higistamine, aga ka sümptomid, mis sõltuvad sellest, kus lümfoom tekib. Seda ravimit kasutatakse siis, kui haigus on taastekkinud või kui ravi ei ole toimunud.

BRUKINSA kasutatakse ka kroonilise lümfotsüüt leukeemia raviks, mis on samuti B-rakke kahjustav vähivorm, mis haarab lümfisõlmi. Seda ravimit kasutatakse patsientidel, kellel ei ole kroonilist lümfotsüüt leukeemiat varem ravitud, või kui haigus on taastekkinud või ei ole varasemale ravile allunud.

BRUKINSA kasutatakse ka follikulaarse lümfoomi raviks. Follikulaarne lümfoom on aeglase kasvuga vähkkasvaja, mis haarab B-lümfotsüüte. Kui teil on follikulaarne lümfoom, siis on teie lümfisõlmedes, põrnas ja luuüdis liiga palju B-lümfotsüüte. Koos teise ravimiga, mille nimetus on obinutuzumab, võetakse BRUKINSA siis, kui haigus on tagasi tulnud või kui varem kasutatud ravimid ei ole olnud tõhusad.

2. Mida on vaja teada enne BRUKINSA võtmist

BRUKINSA ei tohi võtta

- kui olete zanubrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BRUKINSA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud ebaharilikke verevalumeid või veritsemisi või kui kasutate ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad teie veritsemisriski (vt lõik „Muud ravimid ja BRUKINSA”). Kui teil on hiljuti olnud või on kavas operatsioon, võib arst paluda teil lõpetada BRUKINSA võtmise lühikeseks ajaks (3...7 päeva) enne ja pärast operatsiooni või hambaravi protseduuri;
- kui teil on või on olnud südame rütmihäireid või raske südamepuudulikkus, või kui teil tekib mõni sellistest nähtudest nagu õhupuudus, nõrkus, pearinglus, uimasus, minestamine või minestustunne, valu rinnus või sääрте turse;
- kui teile on kunagi öeldud, et teil on suurenenud infektsioonide tekkimise oht. Ravi ajal BRUKINSAga võib teil tekkida viirus-, bakteriaalseid või seeninfektsioone järgmiste võimalike sümptomitega: palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, valud kehas, nohu või gripisümptomid, väsimustunne või õhupuudus, naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi);
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiit. Selle põhjuseks on asjaolu, et BRUKINSA võib põhjustada B-hepatiidi uuesti aktiveerumist. Enne ravi alustamist kontrollib arst patsiente hoolikalt selle nakkuse tunnuste osas;
- kui teil on maksa- või neeruprobleeme;
- kui teil on hiljuti olnud mõni operatsioon, eriti kui see võib mõjutada toidu või ravimite imendumist maost või soolest;
- kui teil on hiljuti esinenud veres punaliblede, infektsioonidega võitlevate rakkude või trombotsüütide vähesust;
- kui teil on varem olnud teisi pahaloolumulisi kasvaja, sh nahavähk (nt basaarakuline vähk või lamerakk-kartsinoom). Kasutage päikesekaitsevahendeid.

Kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või õega.

Analüüsid ja kontrollimised enne ravi ja ravi ajal

Laboratoorsed analüüsid võivad esimestel ravinädalatel näidata lümfotsütoosi, valgete vereliblede (lümfotsüüdid) sisalduse suurenemist teie veres. See on ootuspärane ja võib kesta paar kuud. See ei tähenda tingimata, et teie verevähk süveneb. Arst kontrollib teie vererakkude arvu enne ravi ja ravi ajal ning harvadel juhtudel võib arst anda teile mõnda muud ravimit. Rääkige oma arstiga, mida teie analüüsi tulemused tähendavad.

Tuumori lüüsi sündroom. Vähiravi ajal ja mõnikord ka ravita on esinenud vere ebatavalist keemiliste ainete sisaldust, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine. See võib põhjustada neerufunktsiooni muutusi, ebanormaalset südame löögisagedust või krambihooget. Teie arst või muu tervishoiutöötaja võib määrata teile vereanalüüse tuumori lüüsi sündroomi kontrollimiseks.

Lapsed ja noorukid

BRUKINSA ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel patsientidel, sest see tõenäoliselt neil ei toimi.

Muud ravimid ja BRUKINSA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ilma retseptita ostetud ravimeid, taimseid ravimeid ja toidulisandeid. Selle põhjuseks on asjaolu, et BRUKINSA võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada BRUKINSA toimet.

BRUKINSA võib teil kergemini veritsemist põhjustada. See tähendab, et peate oma arstile rääkima, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski. Sealhulgas näiteks järgmised ravimid:

- atsetüülsalitsüülhape, näiteks aspiriin, ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, näiteks ibuprofeen ja naprokseen;
- antikoagulandid, näiteks varfariin, hepariin ja muud verehüübeid ravivad või ennetavad ravimid;
- toidulisandid, mis võivad suurendada teil veritsemisriski, näiteks kalaõli, E-vitamiin või linaseemned.

Kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne BRUKINSA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Öelge ka oma arstile, kui võtate ükskõik millist järgmist ravimit – BRUKINSA võtmine koos ükskõik millise järgmise ravimiga võib mõjutada BRUKINSA või teiste ravimite toimet:

- antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks – tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, naftsilliin või rifampitsiin
- seeninfektsioonide ravimid – flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool
- HIV-infektsiooni ravimid – efavirens, etraviriin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir
- ravim keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks – aprepitant
- depressiooniravimid – fluvoksamiin, naistepuna
- kinaasi inhibiitorite rühma kuuluv ravim teiste vähivormide raviks – imatiniib
- kõrge vererõhu või rindkerevalu ravimid – bosentaan, diltiaseem, verapamiil
- südameravimid / südame rütmihäirete ravimid – digoksiin, dronedaroon, kinidiin
- ravimid krampihoogude ennetamiseks, epilepsia raviks või näo valuliku seisundi kolmiknärv neuralgia raviks – karbamasepiin, mefenütoiin, fenütoiin
- migreeni ja kobarpeavalude ravimid – dihidroergotamiin, ergotamiin
- äärmusliku unisuse ja muude unehäirete ravim – modafiniil
- psühhoosi ja Tourette'i sündroomi ravim – pimosiid
- anesteesia ravimid – alfentaniil, fentanüül
- immunosupressiivsed ravimid – tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus

BRUKINSA koos toiduga

Teatage oma arstile, kui te tarbite greipe või pomerantse (mõruapelsinid), sest need võivad suurendada BRUKINSA sisaldust teie veres.

Rasedus ja imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi rasestuda. BRUKINSA ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas BRUKINSA kahjustab teie sündimata last.

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal BRUKINSAGA ja vähemalt üks kuu pärast ravi ülitõhusat rasestumisvastast meetodit. Koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide või seadmete kasutamisega tuleb kasutada lisaks ka rasestumisvastast barjäärimeetodit (nt kondoomi).

- Raseduse korral rääkige sellest kohe oma arstile.
- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi imetada. BRUKINSA võib erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast BRUKINSA võtmist võite tunda väsimust või pearinglust, mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete pärast BRUKINSA võtmist väsimust või pearinglust, ei tohi te autot juhtida ega masinaid käsitseda.

BRUKINSA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas BRUKINSAt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 320 mg (4 kapslit) ööpäevas, kas 4 kapslit üks kord ööpäevas või 2 kapslit hommikul ja 2 õhtul.

Teie arst võib annust kohandada.

Võtke kapsleid suu kaudu klaasi veega koos toiduga või toidukordade vahel.

Võtke kapsleid iga päev ligikaudu samal kellaajal.

BRUKINSA toimib kõige paremini, kui see tervelt alla neelata. Seetõttu neelake kapslid tervelt alla.

Ärge neid avage, murdke ega närige.

Kui te võtate BRUKINSAt rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate BRUKINSAT rohkem, kui ette nähtud, rääkige kohe arstiga. Võtke kapslite pakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate BRUKINSAt võtta

Kui teil jääb mõni annus vahele, võtke see järgmisel ettenähtud ajal ja jätkake tavapärase annustamiskavaga. Kui võtate BRUKINSAt üks kord ööpäevas, võtke järgmine annus järgmisel päeval. Kui võtate ravimit kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul, ning unustasite selle hommikul võtmata, võtke järgmine annus õhtul. Ärge võtke kahekordset annust, kui teil jäi eelmisel korral kapsel võtmata. Kui te pole milleski kindel, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega sellest, millal järgmine annus võtta.

Kui te lõpetate BRUKINSA võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage BRUKINSA võtmine ja rääkige sellest kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- sügelev kupladega lööve, hingamisraskused, näo, huulte, keele või kõri turse – teil võib olla ravimi suhtes allergiline reaktsioon.

Öelge kohe arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus, sagedane ja valulik urineerimine – need võivad olla infektsiooni (viiruslik, bakteriaalne või

- seenhaigus) tunnused. Need võivad hõlmata nina, ninakõrvalurgete või kurgu infektsioone (ülemiste hingamisteede infektsioonid), kopsupõletikku või kuseteede infektsioone;
- verevalumid või suurenenud kalduvus verevalumitele; põrutused;
 - veritsus;
 - lihase- ja luuvalud;
 - nahalööve;
 - kõhulahtisus; arst võib teile määrata vedeliku ja soolade asendaja või mõne muu ravimi;
 - köha;
 - väsimus;
 - kõrge vererõhk;
 - kõhukinnisus;
 - pearinglus
 - veri uriinis;
 - vereanalüüsides vererakkude arvu vähenemine. Teie vererakkude arvu kontrollimiseks peab arst BRUKINSAt ravi ajal tegema vereanalüüse.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- käelabade, pahklupiirkonna või jalalabade turse;
- ninaverejooks;
- nahasügelus;
- kopsuinfektsioon (alumiste hingamisteede infektsioon);
- väikesed nahaalused veritsustäpid;
- südamepekslemine, südamelöökide vahelejäätmine, nõrk või ebaühtlane pulss, uimasus, õhupuudus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid);
- nõrkus;
- valgete vereliblede vähesus koos palavikuga (febriilne neutropeenia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- B-hepatiidi reaktiveerumine (kui teil on olnud B-hepatiit, võib see tagasi tulla);
- sooleverejooks (veri väljaheites);
- vähiravi ajal ja mõnikord ka ravita on esinenud vere ebatavalist keemiliste ainete sisaldust, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom).

Teadmata:

- Naha punetus ja irdumine suurel kehapiirkonnal, mis võib olla sügelev või valus (generaliseerunud eksfoliativne dermatiit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BRUKINSAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BRUKINSA sisaldab

- Toimeaine on zanubrutiniib. Üks kõvakapsel sisaldab 80 mg zanubrutiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaurüülsulfaat (E487), kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „BRUKINSA sisaldab naatriumi“);
 - kapsli kest: želatiin ja titaandioksiid (E171)
 - trükivärv: šellakglasuur (E904), must raudoksiid (E172) ja propüleenglükool (E1520).

Kuidas BRUKINSA välja näeb ja pakendi sisu

BRUKINSA on valge kuni valkjas kõvakapsel, mille ühel küljel on musta tindiga märgistus „ZANU 80“. Kapslid on plastpudelis, millel on lastekindel sulgur. Üks pudel sisaldab 120 kõvakapslit.

Müügiloa hoidja

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Iirimaa
Tel: +353 1 566 7660
E-post beone.ireland@beonemed.com

Tootja

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Malta

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Nederland

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

España

BeOne Medicines ESP, S.L.U.
Tel: 9000 31 090

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeOne Medicines Italy S.r.l
Tel: 800 588 525

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal

BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

BRUKINSA 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid zanubrutiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BRUKINSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BRUKINSA võtmist
3. Kuidas BRUKINSA võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BRUKINSA säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BRUKINSA ja milleks seda kasutatakse

BRUKINSA on vähiravim, mis sisaldab toimeainena zanubrutiniibi. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteiinkinaasi inhibiitoriteks. See ravim toimib, blokeerides Brutoni türosiinkinaasi – kehavalku, mis aitab neil vähirakkudel kasvada ja ellu jääda. Selle valgu blokeerimisega vähendab BRUKINSA vähirakkude arvu ja aeglustab haiguse süvenemist.

BRUKINSA kasutatakse Waldenströmi makroglobulineemia (ehk lümfoplasmatsüütiline lümfoom) raviks. See on vähk, mis mõjutab teatud tüüpi valgeid vereliblesid, B-lümfotsüüte, ja mis moodustab liiga palju valku nimetusega IgM.

Seda ravimit kasutatakse, kui haigus on taastekkinud või kui ravi ei ole toimunud, või patsientidel, kellele ei saa anda keemiaravi koos antikehaga.

BRUKINSA kasutatakse ka marginaaltooni lümfoomi raviks. See on üht tüüpi vähkkasvaja, mis haarab ka B-lümfotsüüte ehk B-rakke. Marginaaltooni lümfoomi korral paljunevad ebanormaalsed B-rakud liiga kiiresti ja elavad liiga kaua. See võib põhjustada organismi loomulikke kaitsesüsteeme kuuluvate elundite (nt lümfisõlmed ja põrn) suurenemist. Samuti võivad ebanormaalsed B-rakud kahjustada mitmesuguseid elundeid, nagu magu, sülnäärmeid, kilpnääret, silmi, kopse, luuüdi ja verd. Patsiendil võib tekkida palavik, kehakaalu vähenemine, väsimus ja öine higistamine, aga ka sümptomid, mis sõltuvad sellest, kus lümfoom tekib. Seda ravimit kasutatakse siis, kui haigus on taastekkinud või kui ravi ei ole toimunud.

BRUKINSA kasutatakse ka kroonilise lümfotsüüt leukeemia raviks, mis on samuti B-rakke kahjustav vähivorm, mis haarab lümfisõlmi. Seda ravimit kasutatakse patsientidel, kellel ei ole kroonilist lümfotsüüt leukeemiat varem ravitud, või kui haigus on taastekkinud või ei ole varasemale ravile allunud.

BRUKINSAt kasutatakse ka follikulaarse lümfoomi raviks. Follikulaarne lümfoom on aeglase kasvuga vähkkasvaja, mis haarab B-lümfotsüüte. Kui teil on follikulaarne lümfoom, siis on teie lümfisõlmedes, põrnas ja luuüdis liiga palju B-lümfotsüüte. Koos teise ravimiga, mille nimetus on obinutuzumab, võetakse BRUKINSAt siis, kui haigus on tagasi tulnud või kui varem kasutatud ravimid ei ole olnud tõhusad.

2. Mida on vaja teada enne BRUKINSA võtmist

BRUKINSAt ei tohi võtta

- kui olete zanubrutiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BRUKINSA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud ebaharilikke verevalumeid või veritsemisi või kui kasutate ravimeid või toidulisandeid, mis suurendavad teie veritsemisriski (vt lõik „Muud ravimid ja BRUKINSA”). Kui teil on hiljuti olnud või on kavas operatsioon, võib arst paluda teil lõpetada BRUKINSA võtmise lühikeseks ajaks (3...7 päeva) enne ja pärast operatsiooni või hambaravi protseduuri;
- kui teil on või on olnud südame rütmihäireid või raske südamepuudulikkus, või kui teil tekib mõni sellistest nähtudest nagu õhupuudus, nõrkus, pearinglus, uimasus, minestamine või minestustunne, valu rinnus või sääрте turse;
- kui teile on kunagi öeldud, et teil on suurenenud infektsioonide tekkimise oht. Ravi ajal BRUKINSAga võib teil tekkida viirus-, bakteriaalseid või seeninfektsioone järgmiste võimalike sümptomitega: palavik, külmavärinad, nõrkus, segasus, valud kehas, nohu või gripisümptomid, väsimustunne või õhupuudus, naha või silmade kollaseks muutumine (kollatõbi);
- kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiit. Selle põhjuseks on asjaolu, et BRUKINSA võib põhjustada B-hepatiidi uuesti aktiveerumist. Enne ravi alustamist kontrollib arst patsiente hoolikalt selle nakkuse tunnuste osas;
- kui teil on maksa- või neeruprobleeme;
- kui teil on hiljuti olnud mõni operatsioon, eriti kui see võib mõjutada toidu või ravimite imendumist maost või soolest;
- kui teil on hiljuti esinenud veres punaliblede, infektsioonidega võitlevate rakkude või trombotsüütide vähesust;
- kui teil on varem olnud muid pahaloomulisi kasvajaaid, sh nahavähk (nt basaarakuline vähk või lamerakk-kartsinoom). Kasutage päikesekaitsevahendeid.

Kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või õega.

Analüüsid ja kontrollimised enne ravi ja ravi ajal

Laboratoorsed analüüsid võivad esimestel ravinädalatel näidata lümfotsütoosi, valgete vereliblede (lümfotsüüdid) sisalduse suurenemist teie veres. See on ootuspärane ja võib kesta paar kuud. See ei tähenda tingimata, et teie verevähk süveneb. Arst kontrollib teie vererakkude arvu enne ravi ja ravi ajal ning harvadel juhtudel võib arst anda teile mõnda muud ravimit. Rääkige oma arstiga, mida teie analüüsi tulemused tähendavad.

Tuumori lüüsi sündroom. Vähiravi ajal ja mõnikord ka ravita on esinenud vere ebatavalist keemiliste ainete sisaldust, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine. See võib põhjustada neerufunktsiooni muutusi, ebanormaalset südame löögisagedust või krampihooge. Teie arst või muu tervishoiutöötaja võib määrata teile vereanalüüse tuumori lüüsi sündroomi kontrollimiseks.

Lapsed ja noorukid

BRUKINSAT ei tohi kasutada alla 18 aata vanustel patsientidel, sest see tõenäoliselt neil ei toimi.

Muud ravimid ja BRUKINSA

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ilma retseptita ostetud ravimeid, taimseid ravimeid ja toidulisandeid. Selle põhjuseks on asjaolu, et BRUKINSA võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada BRUKINSA toimet.

BRUKINSA võib teil kergemini veritsemist põhjustada. See tähendab, et peate oma arstile rääkima, kui võtate muid ravimeid, mis suurendavad verejooksu riski. Sealhulgas näiteks järgmised ravimid:

- atsetüülsalitsüülhape, näiteks aspiriin, ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, näiteks ibuprofeen ja naprokseen;
- antikoagulandid, näiteks varfariin, hepariin ja muud verehüübeid ravivad või ennetavad ravimid;
- toidulisandid, mis võivad suurendada teil veritsemisriski, näiteks kalaõli, E-vitamiin või linaseemned.

Kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta (või kui te pole selles kindel), pidage enne BRUKINSA võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Öelge ka oma arstile, kui võtate ükskõik millist järgmist ravimit – BRUKINSA võtmine koos ükskõik millise järgmise ravimiga võib mõjutada BRUKINSA või teiste ravimite toimet:

- antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks – tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, naftsilliin või rifampitsiin
- seeninfektsioonide ravimid – flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool
- HIV-infektsiooni ravimid – efavirens, etraviriin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, telapreviir
- ravim keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks – aprepitant
- depressiooniravimid – fluvoksamiin, naistepuna
- kinaasi inhibiitorite rühma kuuluv ravim teiste vähivormide raviks – imatiniib
- kõrge vererõhu või rindkerevalu ravimid – bosentaan, diltiaseem, verapamiil
- südameravimid / südame rütmihäirete ravimid – digoksiin, dronedaroon, kinidiin
- ravimid krampihooegade ennetamiseks, epilepsia raviks või näo valuliku seisundi kolmiknärv neuralgia raviks – karbamasepiin, mefenütoiin, fenütoiin
- migreeni ja kobarpeavalude ravimid – dihidroergotamiin, ergotamiin
- äärmusliku unisuse ja muude unehäirete ravim – modafiniil
- psühhoosi ja Tourette'i sündroomi ravim – pimosiid
- anesteesia ravimid – alfentaniil, fentanüül
- immunosupressiivsed ravimid – tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus

BRUKINSA koos toiduga

Teatage oma arstile, kui te tarbite greipe või pomerantse (mõruapelsinid), sest need võivad suurendada BRUKINSA sisaldust teie veres.

Rasedus ja imetamine

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi rasestuda. BRUKINSA ei tohi kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas BRUKINSA kahjustab teie sündimata last.

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal BRUKINSAGA ja vähemalt üks kuu pärast ravi ülitõhusat rasestumisvastast meetodit. Koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide või seadmete kasutamisega tuleb kasutada lisaks ka rasestumisvastast barjäärimeetodit (nt kondoomi).

- Raseduse korral rääkige sellest kohe oma arstile.
- Selle ravimi võtmise ajal ei tohi imetada. BRUKINSA võib erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast BRUKINSA võtmist võite tunda väsimust või pearinglust, mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete pärast BRUKINSA võtmist väsimust või pearinglust, ei tohi te autot juhtida ega masinaid käsitseda.

BRUKINSA sisaldab naatriumi ja laktoosi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas BRUKINSAt võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 320 mg (2 tabletti) ööpäevas, kas 2 tabletti üks kord ööpäevas või 1 tablett hommikul ja 1 õhtul.

Teie arst võib annust kohandada.

Võtke tablette suu kaudu klaasi veega koos toiduga või toidukordade vahel.

Võtke tablette iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Tabletid saab jagada kaheks võrdseks annuseks. Teie raviarst ütleb teile, kas peate tablette poolitama.

Ärge näridge ega purustage neid.

Kui te võtate BRUKINSAt rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate BRUKINSAt rohkem, kui ette nähtud, rääkige kohe arstiga. Võtke tablettide pakend ja see infoleht kaasa.

Kui te unustate BRUKINSAt võtta

Kui teil jääb mõni annus vahele, võtke see järgmisel ettenähtud ajal ja jätkake tavapärase annustamiskavaga. Kui võtate BRUKINSAt üks kord ööpäevas, võtke järgmine annus järgmisel päeval. Kui võtate ravimit kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul, ning unustasite selle hommikul võtmata, võtke järgmine annus õhtul. Ärge võtke kahekordset annust, kui teil jäi eelmisel korral kapsel võtmata. Kui te pole milleski kindel, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega sellest, millal järgmine annus võtta.

Kui te lõpetate BRUKINSA võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage BRUKINSA võtmine ja rääkige sellest kohe arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- sügelev kupladega lööve, hingamisraskused, näo, huulte, keele või kõri turse – teil võib olla ravimi suhtes allergiline reaktsioon.

Öelge kohe arstile, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- palavik, külmavärinad, valud kehas, väsimustunne, külmetuse või gripi sümptomid, õhupuudus, sagedane ja valulik urineerimine – need võivad olla infektsiooni (viiruslik, bakteriaalne või seenhaigus) tunnused. Need võivad hõlmata nina, ninakõrvalurgete või kurgu infektsioone (ülemiste hingamisteede infektsioonid), kopsupõletikku või kuseteede infektsioone;
- verevalumid või suurenenud kalduvus verevalumitele; põrutused;
- veritsus;
- lihase- ja luuvalud;
- nahalööve;
- kõhulahtisus; arst võib teile määrata vedeliku ja soolade asendaja või mõne muu ravimi;
- köha;
- väsimus;
- kõrge vererõhk;
- kõhukinnisus;
- pearinglus;
- veri uriinis;
- vereanalüüsides vererakkude arvu vähenemine. Teie vererakkude arvu kontrollimiseks peab arst BRUKINSAt ravi ajal tegema vereanalüüse.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- käelabade, pahklupiirkonna või jalalabade turse;
- ninaverejooks;
- nahasügelus;
- kopsuinfektsioon (alumiste hingamisteede infektsioon);
- väikesed nahaalused veritsustäpid;
- südamepekslemine, südamelöökide vahelejäätmine, nõrk või ebaühtlane pulss, uimasus, õhupuudus, ebamugavustunne rinnus (südame rütmihäire sümptomid);
- nõrkus;
- valgete vereliblede vähesus koos palavikuga (febriilne neutropeenia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- B-hepatiidi reaktiveerumine (kui teil on olnud B-hepatiit, võib see tagasi tulla);
- sooleverejooks (veri väljaheites);
- vähiravi ajal ja mõnikord ka ravita on esinenud vere ebatavalist keemiliste ainete sisaldust, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine (tuumori lüüsi sündroom).

Teadmata:

- Naha punetus ja irdumine suurel kehapiirkonnal, mis võib olla sügelev või valus (generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BRUKINSAt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BRUKINSA sisaldab

- Toimeaine on zanubrutiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg zanubrutiniibi.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaurüülsulfaat (E487), kolloidne ränidioksiid, povidoon, mikrokristalliline tselluloos ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 „BRUKINSA sisaldab naatriumi ja laktoosi“);
 - õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133) ja indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132).

Kuidas BRUKINSA välja näeb ja pakendi sisu

BRUKINSA on ovaalne sinine 16 mm pikkune ja 7,8 mm laiune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „zanu“ ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada kaheks võrdseks annuseks.

Tabletid on plastpudelis, millel on lastekindel sulgur. Karbis on üks pudel 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Müügiloa hoidja

BeOne Medicines Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Iirimaa

Tel: +353 1 566 7660

E-post beone.ireland@beonemed.com

Tootja

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch

Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

BeOne Medicines Belgium

Tél/Tel: 0800 89 307

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0) 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium

Tél/Tel: 800 85520

Česká republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +420 242 434 222

Magyarország

Swixx Biopharma Kft.

Tel.: +36 1 9206 570

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

España

BeOne Medicines ESP, S.L.U
Tel: 9000 31 090

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeOne Medicines Italy Srl
Tel: 800 588 525

Κύπρος

Swixx Biopharma M.A.E
Tel: +30 214 444 9670

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

Swixx Biopharma S.M.S.A.
Tel: +30 214 444 9670

Nederland

BeOne Medicines Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

BeOne Medicines Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal

BeOne Medicines Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: 800 210 376

România

Swixx Biopharma S.R.L
Tel: +40 37 1530 850

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 20833 600

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.