

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BRUKINSA 80 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af zanubrutinibi

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hvít eða beinhvít ógegnsæ, hörð hylki, 22 mm á lengd, merkt með „ZANU 80“ í svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Waldenström risaglóbulíndreyra (Waldenström's macroglobulinaemia) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum þar sem lyfja-ónæmismeðferð á ekki við.

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með randbeltiseitilæxli (Marginal Zone Lymphoma, MZL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður með mótefni sem beinist gegn CD20.

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukemia, CLL).

BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með þrálátt eða endurkomið hnútótt eitilfrumuæxli (follicular lymphoma, FL) sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með þessu lyfi skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagðurheildar dagskammtur zanubrutinibs er 320 mg. Daglegan skammt má taka annað hvort einu sinni á dag (fjögur 80 mg hylki) eða skipt í tvo 160 mg skammta tvisvar á dag (tvö 80 mg hylki). Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi

Gefa verður zanubrutinib áður en obinutuzumab er gefið með innrennsli. Ráðlagður skammtur af obinutuzumabi er 1.000 mg í bláæð á 1., 8. og 15. degi í 1. lotu og á 1. degi hvar 28 daga lotu frá 2. til 6. lotu. Læknirinn getur ákveðið að gefa 100 mg af obinutuzumabi á 1. degi og 900 mg á 2. degi 1. lotu í stað 1.000 mg á 1. degi 1. lotu. Ávísa má viðhaldsmeðferð með obinutuzumabi (ein innrennslisgjöf á tveggja mánaða fresti í allt að tvö ár). Sjá nánari upplýsingar um skammta í lyfjaupplýsingum obinutuzumabs (samantekt á eiginleikum lyfs), þar með talið forlyfjagjöf fyrir hverja innrennslisgjöf.

Skammtabreyting vegna aukaverkana:

Ráðlagðar skammtabreytingar zanubrutinibs fyrir aukaverkanir af stigi 3 eða hærra eru gefnar upp í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Aukaverkun kemur fyrir í:	Skammtabreyting (upphafsskammtur: 320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag)
≥3. stigs eiturrhif sem tengjast ekki blóði	Fyrsta skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð Þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag
≥3. stigs daufkyrningafæð með hita	Annað skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð Þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 160 mg einu sinni á dag eða 80 mg tvisvar á dag
3. stigs blóðflagnafæð með marktækri blæðingu	Þriðja skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð Þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 80 mg einu sinni á dag
4. stigs daufkyrningafæð (stendur yfir >10 daga í röð)	Fjórdða skipti	Hætta BRUKINSA meðferð
4. stigs blóðflagnafæð (stendur yfir >10 daga í röð)		

Ekki skal líta á einkennalausa eitilfrumnafjölgun sem aukaverkun og þessir sjúklingar eiga að halda áfram BRUKINSA meðferð.

Sjá nánari upplýsingar um aðlögun skammta obinutuzumabs vegna aukaverkana, í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir obinutuzumab.

Skammtabreytingar fyrir samhliða meðferð

Skammtabreytingar til notkunar með CYP3A hemlum eða örvum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2):

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar þegar gefið er samhliða öðrum lyfjum

CYP3A	Lyf gefið samhliða	Ráðlagður skammtur
Hömlun	Öflugur CYP3A hemill (t.d. posakónazól, vorikónazól, ketókónazól, ítrakónazól, klaritrómýsín, indínavír, lopínavír, ritónavír, telaprevír)	80 mg einu sinni á dag

CYP3A	Lyf gefið samhliða	Ráðlagður skammtur
	Meðalöflugur CYP3A hemill (t.d., erýtrómýsín, cíprófloxasín, díltiazem, dronedarón, flúkónazól, verapamil, aprepítant, imatinib, greipaldínsafí, Sevilla appelsínur)	160 mg einu sinni á dag eða 80 mg tvisvar á dag
Örvun	Öflugur CYP3A örvi (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampicín, jóhannesarjurt) Meðalöflugur CYP3A örvi (t.d., bósentan, efavírenz, etravírín, módafinil, nafcillín)	Forðist samhliða notkun; athugið önnur lyf með minni CYP3A örvun

Gleymdir skammtar:

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef skammtur er ekki tekinn á tilætluðum tíma skal taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga (eldri en ≥ 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingum hjá sjúklingum með vægt eða meðalmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun (CrCl) ≥ 30 mL/mín, metið samkvæmt Cockcroft-Gault). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnabilun á lokastigi (n=12). Fylgjast skal með aukaverkunum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 mL/mín) eða í skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skammtabreytinga er ekki þörf hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) eða meðalmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Sjúklingar með vægt eða meðalmikið skerta lifrastarfsemi voru meðhöndlaðir með BRUKINSA í klínískum rannsóknum. Ráðlagður skammtur af BRUKINSA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) er 80 mg til inntöku tvisvar á dag. Öryggi BRUKINSA hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun BRUKINSA hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

BRUKINSA er til inntöku. Taka má inn hörðu hylkin með eða án matar. Leiðbeina skal sjúklingum að gleypa hylkin í heilu lagi með vatni og að ekki megi opna, brjóta eða tyggja hylkin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Alvarleg og banvæn blæðingartilvik hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu BRUKINSA. Tilkynnt hefur verið um blæðingartilvik af 3. stigi eða hærra hjá sjúklingum, þ.á.m. blæðingu innan höfuðkúpu og í meltingarfærum, blóðmigu og fleiðruholtsblæðingu (sjá kafla 4.8). Blæðingartilvik af öllum stigum, þ.á.m. purpuri og depilblæðing, komu fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma. Orsök þessara blæðingartilvika er ekki vel þekkt.

BRUKINSA getur aukið hættu á blæðingum hjá sjúklingum sem fá blóðflögu- eða segavarnarmeðferð og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna blæðingar. Skammtabreytingar geta verið nauðsynlegar vegna 3. stigs eða hærra aukaverkana, eins og ráðlagt er (sjá kafla 4.2). Ekki má gefa warfarín eða aðra K-vítamín hemla með BRUKINSA. Fylgjast skal með teiknum og einkennum blæðingar og fylgjast með heildarblóðkornafjölda. Hafa skal í huga áhættu og ávinning af segavarnar- eða blóðflögumeðferð samhliða lyfjagjöf með BRUKINSA. Leggið mat á ávinning og áhættu við að stöðva gjöf með zanubrutiníbi 3 til 7 dögum fyrir og eftir aðgerð í samræmi við tegund aðgerðar og hafa skal í huga hættu á blæðingu.

Sýkingar

Sýkingar (þ.m.t. bakteríu-, veiru-, sveppasýkingar eða graftarsótt) og tækifærissýkingar (t.d. herpesveiru-, sætumyglusvepps-, ýrumyglusveppssýkingar og *pneumocystis lugnabólga* af völdum *P. jiroveci*) bæði banvænar og ekki banvænar, hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu BRUKINSA. Sýkingar af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8). Algengasta sýkingin af 3. stigi eða hærra var lungnabólga. Sýkingar af völdum endurvakningar lifrabólgu B hafa einnig komið fyrir. Áður en meðferð með BRUKINSA er hafin skal prófa fyrir lifrabólgu B hjá sjúklingi. Ráðlagt er að leita til sérfræðings í lifrarsjúkdómum vegna sjúklinga sem fá jákvæða niðurstöðu fyrir lifrabólgu B eða greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B en meðferð er hafin. Fylgjast skal með sjúklingum og meðhöndla þá samkvæmt hefðbundinni læknismeðferð til að koma í veg fyrir endurvirkjun lifrabólgu B. Íhuga skal forvarnarmeðferð í samræmi við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á sýkingum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til sýkingareinkenna og veita viðeigandi meðferð.

Frumufæð

Tilkynnt var um frumufæð af 3. eða 4. stigi, þ.á.m. daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi samkvæmt mælingum á rannsóknarstofu hjá sjúklingum í meðferð með BRUKINSA (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal mánaðarlega með heildarblóðkornafjölda meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Önnur frumkomin krabbamein

Önnur frumkomin krabbamein, ásamt krabbameini ekki í húð, hafa komið fyrir hjá sjúklingum í meðferð með BRUKINSA. Algengustu önnur frumkomin krabbamein voru húðkrabbamein (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein í húð). Sjúklingum skal ráðlagt að nota sólarvörn.

Gáttatif og flökt

Gáttatif og gáttaflökt hafa komið upp hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með BRUKINSA, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta, háþrýsting, bráðar sýkingar og hjá öldruðum (≥ 65 ára). Fylgjast skal með teiknum og einkennum gáttatifs og gáttaflökts og veita viðeigandi meðferð.

Heilkenni æxlisfrumurofs (Tumour lysis syndrome)

Í sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um heilkenni æxlisfrumurofs í tengslum við zanubrutinib einlyfjameðferð, sérstaklega hjá sjúklingum sem fengu meðferð við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (CLL) (sjá kafla 4.8). Meta skal viðeigandi áhættu (t.d. mikla æxlisbyrði og þvagsýrugildi í blóði) og gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir. Fylgjast skal vel með sjúklingum og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Konur á barneignaaldri

Konur á barneignaaldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan þær nota BRUKINSA (sjá kafla 4.6).

BRUKINSA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Zanubrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensíms 3A (CYP3A).

Lyf sem geta aukið plasmabéttni zanubrutinibs

Samhliða notkun BRUKINSA og lyfja sem eru öflugir eða meðalöflugir CYP3A hemlar getur hækkað útsetningu zanubrutinibs.

Öflugir CYP3A hemlar

Samhliðagjöf margra skammta af itraconazóli (sterkum CYP3A hemli) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum jók C_{max} zanubrutinibs 2,6-falt og AUC 3,8-falt. Samhliða gjöf endurtekinna skammta af öflugu CYP3A hemlunum vorikónazóli og klaritromysíni hjá sjúklingum með illkynja B-frumu krabbamein leiddi til aukinnar útsetningar fyrir zanubrutinibi, skammtaaðlagð AUC_{0-24h} hækkaði 3,30-falt og 1,92-falt og skammtaaðlöguð hámarksbéttni, C_{max} , hækkaði 3,29-falt og 2,01-falt, talið upp í sömu röð.

Ef nota verður öflugan CYP3A hemil (t.d. posakónazól, vorikónazól, ketókónazól, itrakónazól, klaritromysín, indínavír, lopínavír, rítónavír, telaprevír) skal minnka BRUKINSA skammtinn í 80 mg (eitt hylki) á meðan hemillinn er notaður. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum.

Meðalöflugir CYP3A hemlar

Samtímis gjöf endurtekinna skammta af meðalöflugu CYP3A hemlunum flúkónazóli og diltiazemi hjá sjúklingum með illkynja B-frumu krabbamein jók útsetningu fyrir zanubrutinibi 1,88-falt og 1,62-falt fyrir skammtaaðlagð AUC_{0-24h} og 1,81-falt og 1,62-falt fyrir skammtaaðlagð C_{max} , talið upp í sömu röð.

Ef nota verður meðalöflugan CYP3A hemil (t.d. erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarón, flúkónazól, verapamil, aprepitant, imatinib, greipaldinsafa, Sevilla appelsínur), skal minnka BRUKINSA skammtinn í 160 mg (tvö hylki) á meðan hemillinn er notaður. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Vægir CYP3A hemlar

Hermanir þar sem miðað var við fastandi ástand gáfu til kynna að vægir CYP3A hemlar (t.d. cýklósporín og flúvoxamín) kunni að hækka AUC zanubrutinibs <1,5-falt. Ekki er þörf á skammtabreytingu með vægum hemlum. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Lyf sem geta lækkað plasmabéttni zanubrutinibs

Samhliða notkun zanubrutinibs og sterkra eða meðalsterkra CYP3A örva getur lækkað plasmabéttni zanubrutinibs.

CYP3A örvar

Samhliðagjöf margra skammta af rifampicíni (öflugur CYP3A örvi) lækkaði $C_{\max}$ zanubrutinibs um 92% og AUC um 93% hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal samhliða notkun með sterkum CYP3A örvum (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampín, jóhannesarjurt) og meðalöflugra CYP3A örva (t.d. bósentan, efavírenz, etravírín, modafíníl, nafcillín) (sjá kafla 4.2). Samhliðagjöf margra skammta af rifabútíni (meðalöflugur CYP3A örvi) lækkaði $C_{\max}$ zanubrutinibs um 48% og AUC um 44% hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal samhliða notkun zanubrutinibs með öflugum eða meðalöflugum CYP3A örvum (sjá kafla 4.2). Væga CYP3A örva má nota með varúð meðan á BRUKINSA meðferð stendur.

Lyf sem lækka magasýrur

Enginn klínískt marktækur munur kom fram fyrir lyfjahvörf zanubrutinibs þegar það var gefið samhliða magasýrulækkandi lyfjum (prótónpumpuþemlum, H₂-viðtakahemlum).

Breytt plasmabéttni lyfja af völdum zanubrutinibs

Zanubrutinib er vægur CYP3A og CYP2C19 örvi. Samtímis notkun zanubrutinibs getur lækkað plasmabétti þeirra lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma.

CYP3A hvarfefni

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi lækkaði $C_{\max}$ midazólams (CYP3A hvarfefni) um 30% og AUC um 47%. Nota skal lyf með þröngt lækningalegt hlutfall sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (t.d. alfentaníl, cýklósporín, díhýdróergótamín, ergótamín, fentanýl, pímosíð, kínídín, sirólímús og takrólímús) með varúð því zanubrutinib getur lækkað plasmaútsetningu þessara lyfja.

CYP2C19 hvarfefni

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi lækkaði $C_{\max}$ omeprazóls (CYP2C19 hvarfefni) um 20% og AUC um 36%. Nota skal lyf með þröngt lækningalegt hlutfall sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 (t.d. S-mefenýtóín) með varúð því zanubrutinib getur lækkað plasmaútsetningu þessara lyfja.

Samhliðagjöf með hvarfefnum/hemlum flutningspróteina

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi jók $C_{\max}$ dígóxíns (P-gp hvarfefni) um 34% og AUC um 11%. Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum rosuvastatíns (BCRP hvarfefni) þegar það var gefið samhliða zanubrutinib.

Gæta skal varúðar við samhliðagjöf P-gp hvarfefna til inntöku með þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. dígoxín) því zanubrutinib getur aukið béttni þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir kvenna

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknnum gæti BRUKINSA haft skaðleg áhrif á fóstur þegar barnshafandi konum er gefið lyfið (sjá kafla 5.3). Konur skulu forðast að verða þungaðar meðan á BRUKINSA meðferð stendur og allt að 1 mánuð eftir að meðferð líkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota afar örugga getnaðarvörn meðan á BRUKINSA meðferð stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð líkur. Sem stendur er óvíst hvort zanubrutinib geti minnkað verkun hormónagetnaðarvarna og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvörn bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn. Mælt er með þungunarprófi fyrir konur á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Meðganga

Ekki má nota BRUKINSA á meðgöngu. Engin gögn liggja fyrir um notkun zanubrutinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort zanubrutinib eða hvarfefni þess berist í brjóstamjólk og engar forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Brukinsa stendur.

Frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi karl- eða kvendýra hjá rottum en fram komu formfræðileg frávik í sæði og fósturlát eftir hreiðrun við 300 mg/kg/dag. (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BRUKINSA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og þróttleysi hjá nokkrum sjúklingum sem tóku BRUKINSA og hafa skal það í huga við mat á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Zanubrutinib einlyfjameðferð

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af zanubrutinib einlyfjameðferð voru sýking í efri hluta öndunarvegars (36%), marblettir (32%), blæðing/margúll (30%), daufkyrningafæð (30%), stoðkerfisverkir (27%), útbrot (25%), lungnabólga (24%), niðurgangur (21%) og hósti (21%) (Tafla 3).

Algengustu 3. stigs aukaverkanir eða hærri ($> 3\%$) af zanubrutinib einlyfjameðferð voru daufkyrningafæð (21%), lungnabólga (14%), háþrýstingur (8%), blóðflagnafæð (6%), blóðleysi (6%) og blæðing/margúll (4%).

Af þeim 1550 sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi, hættu 4,8% meðferð vegna aukaverkana. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var lungnabólga (2,6%). Aukaverkun sem leiddi til skammtalækkunar kom fram hjá 5,0% sjúklinga.

Zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi voru blóðflagnafæð (37%), daufkyrningafæð (31%) og þreyta (27%) (Tafla 4).

Algengustu 3. stigs aukaverkanir eða hærri ($> 3\%$) af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi voru daufkyrningafæð (25%), blóðflagnafæð (16%), lungnabólga (15%) og blóðleysi (5%).

Af sjúklingunum 143 sem fengu zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi hættu 4,9% sjúklinganna á meðferð vegna aukaverkana. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var lungnabólga (4,2%). Aukaverkanir sem leiddu til minnkunar skammta komu fyrir hjá 7,0% sjúklinga.

Fækkun blóðflagna[†] (samkvæmt rannsóknaniðurstöðum) kom fyrir hjá 65% (öll stig) og 12% (stig 3 og 4) sjúklinga sem fengu zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi samanborið við 43% (öll stig) og 11% (stig 3 og 4) sjúklinga sem fengu obinutuzumab. Fækkun blóðflagna af öllum stigum var tilkynnt hjá 39% og af stigi 3 og 4 hjá 7,8% sjúklinga sem fengu zanubrutinib einlyfjameðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingar eru byggðar á samanteknum gögnum frá 1550 sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum, þar með talið sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (N = 938), Waldenström risaglóbúlindreyri (N = 249), möttulfrumueitlaæxli (N = 140), randbeltiseitlaæxli (N = 93), eitilfrumuæxli með hnútameingerð (N = 59) og aðrar tegundir illkynja sjúkdóma í B-frumum (N = 71), sem fengu meðferð með BRUKINSA í klínískum rannsóknum þar sem miðgildi tíma útsetningar var 34,41 mánuður.

Öryggisupplýsingar um zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi eru byggðar á gögnum úr ROSEWOOD rannsókn frá 143 sjúklingum með FL sem fengu BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi og var miðgildi tímalengdar útsetningar 12,35 mánuðir.

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með BRUKINSA sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með obinutuzumabi við illkynja sjúkdómum í B-frumum eru skráðar í töflu 3 og töflu 4, eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir af zanubrutinib einlyfjameðferð sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum á sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum (n=1.550)

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Öll stig*(%)	3. stig eða hærra (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegars [§]	Mjög algengar (36)	2
	Lungnabólga ^{§#}	Mjög algengar (24)	14
	Lungnabólga	Mjög algengar (15)	8
	Sýking í neðri hluta öndunarvegars	Algengar (5)	<1
	Þvagfærasýking	Mjög algengar (14)	2
	Berkjubólga	Algengar (4)	<1
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (<1)	<1
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð [§]	Mjög algengar (30)	21
	Daufkyrningafæð með hita	Algengar (2)	2
	Blóðflagnafæð [§]	Mjög algengar (18)	6
	Blóðleysi [§]	Mjög algengar (16)	6
Efnaskipti og næring	Heilkenni æxlisfrumurofs (tumour lysis syndrome) ^{§#}	Sjaldgæfar (<1)	<1
Taugakerfi	Sundl [§]	Mjög algengar (12)	<1
Hjarta	Gáttatif og -flökt	Algengar (5)	2
Æðar	Marblettir [§]	Mjög algengar (32)	<1
	Mar	Mjög algengar (20)	0
	Depilblæðing	Algengar (7)	<1
	Purpuri	Algengar (5)	<1
	Flekkblæðing	Algengar (3)	<1
	Blæðing/margúll ^{§ #}	Mjög algengar (30)	3
	Blóðmiga	Mjög algengar (11)	<1
	Blóðnasir	Algengar (8)	<1
	Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar (<1)	<1
	Háprýstingur	Mjög algengar (17)	8
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti [§]	Mjög algengar (21)	<1
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (21)	2
	Hægðatregða	Mjög algengar (14)	<1

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Öll stig*(%)	3. stig eða hærra (%)
Húð og undirhúð	Útbrot [§]	Mjög algengar (25)	<1
	Kláði	Algengar (8)	<1
	Útbreidd skinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Sársauki í stoðkerfi [§]	Mjög algengar (27)	2
	Liðverkir	Mjög algengar (15)	<1
	Bakverkir	Mjög algengar (12)	<1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta [§]	Mjög algengar (18)	1
	Þreyta	Mjög algengar (14)	1
	Þröttleysi	Algengar (4)	<1
	Þjúgur í útlimum	Algengar (9)	<1
Rannsóknarniðurstöður	Lækkaður fjöldi daufkyrninga ^{†±}	Mjög algengar (52)	22
	Lækkað blóðflagnatal ^{†±}	Mjög algengar (39)	8
	Lækkun blóðrauða ^{†±}	Mjög algengar (26)	4

* Stigun er í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (NCI CTCAE) útgáfu 4.03.

[†]Byggt á niðurstöðum rannsóknarstofu

[‡]Hlutfall byggir á fjölda sjúklinga sem voru með metið grunnildi og einu sinni eftir grunnildi.

[§] Inniheldur mörg heiti yfir aukaverkanir

Inniheldur banvæn tilvik.

Tafla 4: Aukaverkanir af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi sem tilkynntar voru í ROSEWOOD rannsókninni (BGB-3111-212) hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli (n=143)

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti		
		Öll stig* (%)	Stig ≥3 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sýking í efri hluta öndunarveg [§]	Mjög algengar (14)	<1
	Lungnabólga ^{§#}	Mjög algengar (20)	15
	Lungnabólga	Mjög algengar (13)	11
	Sýking í neðri hluta öndunarveg [§]	Algengar (4)	<1
	Þvagfærasýking [§]	Algengar (10)	2
	Berkjubólga	Algengar (2)	0
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð [§]	Mjög algengar (37)	16
	Daufkyrningafæð [§]	Mjög algengar (31)	25
	Blóðleysi [§]	Mjög algengar (12)	5
Taugakerfi	Sundl [§]	Algengar (4)	0
Hjarta	Gáttatif og gáttaflökt [§]	Algengar (3)	1
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti [§]	Mjög algengar (13)	0
Æðar	Blæðing/margúll [§]	Mjög algengar (16)	<1
	Blóðnasir	Algengar (5)	0
	Blóðmiga	Algengar (<1)	0
	Marblettir [§]	Mjög algengar (15)	0
	Mar	Mjög algengar (8)	0
	Punktblæðingar	Algengar (6)	0
	Purpuri	Algengar (2)	0
	Flekkblæðingar	Algengar (1)	0

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti		
		Öll stig* (%)	Stig ≥3 (%)
Meltingarfæri	Háprýstingur [§]	Algengar (4)	<1
	Niðurgangur	Mjög algengar (19)	3
	Hægðatregða	Mjög algengar (13)	0
Húð og undirhúð	Útbrot [§]	Mjög algengar (10)	0
	Kláði	Algengar (7)	0
	Útbreidd skinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt	Ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir [§]	Mjög algengar (18)	2
	Bakverkir	Mjög algengar (11)	<1
	Liðverkir	Algengar (4)	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta [§]	Mjög algengar (27)	1
	Þreyta	Mjög algengar (15)	0
	Þróttleysi	Algengar (12)	<1
	Útlímabjúgur	Algengar (2)	0
Rannsóknaniðurstöður ^{†±}	Lækkað blóðflagnatal ^{†±}	Mjög algengar (65)	12
	Lækkaður fjöldi daufkyrninga ^{†±}	Mjög algengar (48)	18
	Lækkun blóðrauða ^{†±}	Mjög algengar (31)	<1

* Stigun aukaverkana var samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) viðmiðum útgáfu 5.0.

[†] Byggt á mælingum rannsóknarstofu.

[§] Felur í sér mörg heiti yfir aukaverkanir.

Felur í sér banvæn tilvik.

[±] Hundradshlutföll eru byggð á þeim fjölda sjúklinga þar sem bæði upphafsgildi og að minnsta kosti eitt síðara gildi lágu fyrir.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af þeim 1550 sjúklingum sem fengu BRUKINSA einlyfjameðferð, voru 61,3% 65 ára eða eldri. Nýgengi aukaverkana af 3. stigi eða herra var örlítið algengari hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi (69,6% af sjúklingum ≥65 ára borið saman við 62,7% af sjúklingum <65 ára). Enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi var á milli sjúklinga ≥65 ára og þeirra sem voru yngri.

Af sjúklingunum 143 sem fengu BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi, voru 42,0% 65 ára eða eldri. Tíðni aukaverkana á stigi 3 eða herra var dálítið hærri hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi í samsettri meðferð með obinutuzumabi (70,0% sjúklinga ≥65 ára samanborið við 62,7% sjúklinga <65 ára). Enginn klínískt mikilvægur munur var á öryggi milli sjúklinga ≥65 ára og þeirra sem voru yngri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er til neitt sérstakt mótefni við BRUKINSA. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem taka of stóran skammt og veita þeim viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BTK-hemlar, ATC flokkur: L01EL03.

Verkunarháttur

Zanubrutinib er hemill Bruton týrósin kínasa (BTK). Zanubrutinib myndar samgilt tengi við cystín-leifar á virkniseti BTK sem leiðir til hömlunar á BTK virkni. BTK er boðsameind (signalling molecule) B-frumu mótefnavaka viðtaka (BCR) og ferlum cytokín viðtaka. Í B-frumum, virkja BTK-boð ferla sem nauðsynlegir eru fyrir útbreiðslu, flutning, efnasvörun og viðloðun B-frumna.

Lyfhrif

Binding BTK í útlægum einkjarna blóðfrumum (peripheral blood mononuclear cells) og vefjasýnum eitla

Miðgildi jafnvægis BTK bindingar í útlægum einkjarna blóðfrumum var viðhaldið 100% í yfir 24 klukkustundir við heildardagskammt 320 mg hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum. Miðgildi jafnvægis BTK bindingar í eitlum var 94% til 100% eftir ráðlagðan skammt.

Áhrif á QT/QTc bilið og raflifeðlisfræði hjartans

Í ráðlögðum skömmtum (320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag) voru engin klínísk mikilvæg áhrif á QTc bilið. Við stakan skammt sem var 1,5 sinnum hámarks ráðlagður skammtur (480 mg), lengdi zanubrutinib ekki QT bilið að neinu klínískt mikilvægu marki (þ.e., ≥ 10 msek).

Verkun og öryggi

Sjúklingar með Waldenström risaglóbulíndreyri (WM)

Öryggi og verkun BRUKINSA í meðferð við Waldenström risaglóbulíndreyra var metið í slembiráðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn þar sem zanubrutinib og ibrutinib voru borin saman (ASPEN rannsókn, BGB-3111-302) hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið BTK hemil. Sjúklingar sem uppfylltu skilyrði voru að minnsta kosti 18 ára, með klíniska og skýra vefjafræðilega greiningu á Waldenström risaglóbulíndreyra sem var endurkominn/þrálátur eða höfðu ekki fengið meðferð áður þegar meðferðarlæknir mat þá óhæfa í staðlaða krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar þurftu að uppfylla að minnsta kosti eitt viðmið til meðferðar samkvæmt alþjóðlegu viðmiðum samkomulagsnefndar um Waldenström risaglóbulíndreyra (Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)) og vera með mælanlegan sjúkdóm, eins og skilgreint er út frá IgM gildi í sermi $>0,5$ g/dl. Sjúklingar með MYD88 stökkbreytingu (MYD88^{MUT}) var úthlutað í hóp 1 (N=201) og var slembiráðað 1:1 til að fá annaðhvort 160 mg af zanubrutinibi tvisvar á dag (armur A) eða 420 mg af ibrutinibi einu sinni á dag (armur B) þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif greindust. Einstaklingar sem greindust með MYD88 villigerð (MYD88^{WT}) með raðgreiningu (áætlað að vera til staðar hjá u.þ.b. 10% þátttakenda), voru skráðir í hóp 2 (N=28) og fengu zanubrutinib 160 mg tvisvar sinnum á dag í þriðja rannsóknararmi sem ekki var slembiráðað (armur C).

Í hópi 1 (MYD88^{MUT}) var miðgildi aldurs 70 ár (á bilinu 38 til 90 ár), þar sem 71% fengu meðferð með ibrutinibi og 60% sjúklinga sem fengu meðferð með zanubrutinibi voru >65 ára. 33% sjúklinga í zanubrutinib arminum og 22% í ibrutinib arminum voru >75 ára. 67% voru karlkyns og 91% voru hvít. Við upphaf rannsóknarinnar voru 44% sjúklinga í ibrutinib armunum og 46% sjúklinga í zabrutinib arminum með hátt skor á alþjóðlega stigakerfinu (International Prognostic Scoring System). Hundrað

og sextíu og fjórir sjúklingar höfðu fengið endurkominn/þrálátan sjúkdóm; miðgildi fjölda fyrri meðferða var 1 (á bilinu 1 til 8).

Aðalútkomumæling verkunar var tíðni heildarsvörunar (CR) eða mjög góðrar hlutasvörunar (VGPR) metið af óháðri matsnefnd þar sem aðlögun svörunarviðmiðana voru uppfærð á sjötta IWWM. Aukaendapunktur fyrir hóp 1 voru m.a. mikil svörunartíðni (MRR), tímabil svörunar, tíðni CR eða VGPR ákvörðuð af rannsakanda og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS).

Prófun fyrir yfirburðum aðalendapunktsins varðandi tíðni VGPR eða CR krafðist prófana hjá greiningarhópnum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm áður en prófað var í meðferðarhópnum. Miðgildi eftirfylgni var 19,4 mánuðir. Hjá sjúklingum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm náðu 19,8% og 28,9% VGPR eða CR í ibrutinib og zanubrutinib hópnum, í sömu röð. Aðalendapunktur verkunar var ekki marktækur í greiningarhópnum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm (tvíhliða $p=0,1160$). Í töflu 5 er tekin saman svörun samkvæmt óháðu matsnefndinni fyrir greiningarhópna með endurkominn/þrálátan sjúkdóm og meðferðarhópinn. Svörun kom fram með zanubrutinibi hjá öllum undirhópum, þ.m.t. MYD88^{WT} sjúklingum (hópur 2) sem voru með VGPR eða CR tíðni 26,9% og MRR sem nam 50%.

Tafla 5: Aðalgreining óháðrar matsnefndar á sjúkdómssvörun (ASPEN rannsókn)

Svörunarflokkur	Endurkominn/þrálátur sjúkdómur		Meðferðarþýði	
	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=99	Zanubrutinib N=102
Miðgildi eftirfylgni, mánuðir (bil)	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 eða CR tíðni, 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)
Áhættumunur (%) ^b	10,7		10,2	
95% CI ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-gildi ^c	0,1160			
MRR (PR eða betra), 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)
Áhættumunur (%) ^b	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Tímabil meiriháttar svörunar				
Tíðni án tilvika eftir, % (95% CI) ^d	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)
18 mánuði				

Prósentuhlutfall er miðað við N.

^a Tvíhliða Clopper-Pearson 95% öryggisbil.

^b Algengur áhættumunur byggt á Mantel Haenszel aðferð með 95% öryggisbil (CI) reiknað með venjulegri nálgun og staðlaðri Sato villu lagskipt eftir lagskiptisþáttum samkvæmt IRT (skiptingar CXCR4 WT og UNK eru sameinaðar) og aldurshóp (≤ 65 og > 65). Ibrutinib er viðmiðunarahópurinn.

^c Byggt á CMH-prófi lagskipt eftir lagskiptisþáttum samkvæmt IRT (skiptingar CXCR4 WT og UNK eru sameinaðar) og aldurshóp (≤ 65 og > 65)

^d Tíðni án tilvika er metin með Kaplan-Meier aðferð með 95% öryggisbil (CI) sem eru metin með því að nota Greenwood aðferð.

Samkvæmt uppfærðri áfangagreiningu var tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms án tilvika, samkvæmt mati rannsakanda 77,6% á móti 84,9% eftir 30 mánuði (ibrutinib á móti zanubrutinib), með áætlað heildaráhættuhlutfall 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Sjúklingar með randbeltiseitilæxli (Marginal Zone Lymphoma, MZL)

Verkun zanubrutinibs var metin í 2. stigs opinni, fjölsetra, eins arms rannsókn hjá 68 sjúklingum með randbeltiseitilæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð með mótefni sem beinist gegn CD20 (MAGNOLIA rannsókn, BGB-3111-214). Tuttugu og sex (38,2%) sjúklingar voru með randbeltiseitilæxli utan eitla, 26 (38,2%) voru með randbeltiseitilæxli innan eitla, 12 (17,6%) voru með miltisrandbeltiseitilæxli og hjá 4 sjúklingum (6%) var undirtegund óþekkt. Zanubrutinib var gefið til inntöku í 160 mg skömmtum tvisvar á dag fram að versnun sjúkdóms eða þar til óásættanleg eitúráhrif komu fram. Miðgildi aldurs sjúklinga var 70 ár (á bilinu: 37 til 95), og 53% voru karlar. Miðgildi tíma frá fyrstu greiningu var 61,5 mánuðir (á bilinu: 2,0 til 353,6). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu: 1 til 6), og 27,9% sjúklinga fengu 3 eða fleiri altækar meðferðir; 98,5% (n=67) sjúklinga höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð byggða á rituximab og 85,3% (n=58) sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með alkýlerandi lyfjum; 5,9% sjúklinga (n=4) höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Sextíu og þrír (92,6%) sjúklingar höfðu ECOG-gildi fyrir frammistöðu 0 eða 1 í upphafi rannsóknar. Tuttugu og tveir (32,4%) sjúklingar voru með þrálátan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar. Æxlissvörun var metin samkvæmt 2014 Lugano flokkunarkerfinu og aðalendapunktur verkunar var alhliða svörunarhlutfall eins og það var metið af óháðri matsnefnd (Independent Review Committee, IRC) (Tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður fyrir verkun hjá sjúklingum með randbeltiseitilæxli samkvæmt óháðri matsnefnd (IRC) (MAGNOLIA rannsókn)

	Rannsókn BGB-3111-214 (N=66)^a
Heildar svörunartíðni (ORR) (95% CI)	68% (55,6, 79,1)
CR	26%
PR	42%
Miðgildi DoR í mánuðum (95% CI)	NE (25,0, NE)
DOR tíðni án tilvika ^b eftir 24 mánuði, % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Miðgildi eftirfylgni í rannsókninni, í mánuðum (lág., há.)	28,04 (1,64, 32,89)

a Hjá tveimur sjúklingum í BGB-3111-214 var ekki hægt að meta virkni vegna miðlægrar staðfestingar á umbreytingu randbeltisæxlis yfir í dreift B-stórfrumueitilæxli.

b Tíðni án tilvika var metin með Kaplan-Meier aðferð með 95% CI áætluðu með notkun Greenwood aðferð.

ORR: heildar svörunartíðni, (overall response rate), CR: fullkomin svörun (complete response), PR: hlutasvörun (partial response), DoR: tímalengd svörunar (duration of response), CI: öryggisbil (confidence interval), NE: ekki hægt að meta (not estimable)

Í BGB-3111-214, var miðgildi tímans fram að svörun 2,79 mánuðir (á bilinu: 1,7 til 11,1 mánuður). Eftir eftirfylgni í að miðgildi 28,04 mánuði (á bilinu: 1,64 til 32,89 mánuðir), hafði miðgildi tímalengdar svörunar (DOR) sem metin var af IRC ekki náðst (95% CI 25,0 mánuðir til NE), og alls 72,9% þeirra sem sýndu svörun (95% CI 5,4 til 84,9) voru metnir sem án tilvika 24 mánuðum eftir upphaflega svörun.

Heildar svörunartíðni var svipuð fyrir undirtegundirnar þrjár af randbeltisæxli (utan eitla, innan eitla og í milta).

Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL)

Verkun BRUKINSA hjá sjúklingum með CLL var metið í tveimur slembiröðuðum samanburðarrannsóknum.

SEQUOIA rannsókn (BGB-3111-304): Alþjóðlega 3. stigs, opin, slembiröðuð rannsókn á Zanubrutinib í samanburði við bendamustin ásamt rituximabi (BR) hjá sjúklingum með ómeðhöndlað CLL

SEQUOIA rannsókn (BGB-3111-304) er slembiröðuð fjölsetra, opin, 3. stigs rannsókn með virkum samanburði á zanubrutinib einlyfjameðferð og bendamustin ásamt rituximabi hjá 479 sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL án 17p brottfalls (del(17p)) (meðferðararmur A og B; þýði 1). Meðferðararmur C (þýði 2) er fjölsetra rannsókn með eins arms meðferð með zanubrutinib einlyfjameðferð hjá 110 sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL með miðlægt staðfest del(17p).

Bæði rannsóknarþýðin tóku til sjúklinga á aldrinum 65 ára og eldri sem og sjúklinga á aldrinum 18 til 65 ára sem voru ekki hæfir til meðferðar með krabbameinslyfjum með fludarabini, sýklófosfamíði og rituximabi (FCR).

Lýðfræðileg og grunngildiseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararms A (zanubrutinib) og arms B (BR) í þýði 1. Í báðum hópum var miðgildi aldurs 70,0 ár, með aðeins hærra hlutfall sjúklinga ≥ 75 ára (26,1%) í meðferðararmi A samanborið við meðferðararm B (22,3%) og aðeins lægra hlutfall sjúklinga 65-75 ára (55,2%) í meðferðararmi A samanborið við meðferðararm B (58,4%). Í þýði 1 voru 92,7% sjúklinga með ECOG-gildi fyrir frammistöðustöðu 0 eða 1 í upphafi (93,7% í þýði A og 91,6% í þýði B). Í hópi 2 (meðferðararmi C zanubrutinib) höfðu 87,3% sjúklinga ECOG-gildi fyrir frammistöðustöðu 0 eða 1 í upphafi.

Lýðfræðileg og grunngildiseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararms A (zanubrutinib) í þýði 1 og meðferðararms C (zanubrutinib) í þýði 2.

Í þýði 1 var slembiröðun lagskipt eftir aldri (< 65 ára á móti ≥ 65 ára), Binet-stig (C á móti A eða B), IGHV (immunoglobulin variable region heavy chain) stökkbreytingar (stökkbreytt á móti óstökkbreyttu) og landfræðilegu svæði (Norður-Ameríka samanborið við Evrópu samanborið við Asíu- og Kyrrahafsvæðið). Alls var 479 sjúklingum slembiraðað samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (intent-to-treat [ITT] analysis set), 241 í samfellda einlyfjameðferð með zanubrutinibi og 238 í 6 meðferðarlotur með bendamustini og rituximabi (BR).

Í þýði 1 fengu sjúklingar í zanubrutinib meðferðararmi A 160 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Í meðferðararmi B fengu sjúklingar 90 mg/m²/dag skammt af bendamustini á fyrstu 2 dögum hverrar lotu í 6 lotur og 375 mg/m² skammt af rituximabi í lotu 1 og 500 mg/m² skammt af rituximabi í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota samanstóð af um það bil 28 dögum. Í þýði 2 (meðferðararmur C) fengu sjúklingar zanubrutinib 160 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Fyrir hóp 1 var aðalendapunkturinn lifun án versunar sjúkdóms (PFS), metin af óháðri matsnefnd (IRC). Aukaendapunktur voru meðal annars heildarsvörunartíðni byggt á IRC mati.

Í þýði 1 var miðgildi eftirfylgni eftir PFS 25,0 mánuðir (bil: 0,0 til 41,4). Hlutfall PFS eftir 24 mánuði var 85,5% (95% CI: 80,1, 89,6) fyrir zanubrutinib og 69,5% (95% CI: 62,4, 75,5) fyrir BR. Í þýði 2 var miðgildi eftirfylgni eftir PFS 27,9 mánuðir (bil: 1,0 til 38,8) og hlutfall PFS eftir 24 mánuði 88,9% (95% CI: 81,3, 93,6). Heildarsvörunarhlutfall (ORR) metið af óháðri matsnefnd (IRC) í þýði 2 var 90,0% (95% CI: 82,8, 94,9). Miðgildi tíma að hlutasvörun (partial response) eða lengri metin af IRC var 2,89 mánuðir (bil: 1,8, 14,2) og 2,86 mánuðir (bil: 1,9, 13,9) í zanubrutinib hópi hjá þýði 1 og þýði 2, í talið í sömu röð.

Niðurstöður fyrir verkun fyrir þýði 1 eru sýndar í töflu 7. Kaplan-Meier ferlar fyrir PFS fyrir báða meðferðararma í þýði 1 eru sýndir á mynd 1.

Tafla 7: Niðurstöður fyrir verkun í SEQUOIA rannsókninni

	Þýði 1* sjúlingar án Del(17p)	
Endapunktur	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustin + Rituximab (N=238)
Lifun án versunar sjúkdóms (PFS) [†]		
Fjöldi atvika, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Versnun sjúkdóms, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Andlát, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Miðgildi (95% CI), mánaða ^a	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Hættuhlutfall (95% CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P gildi ^c	<0.0001	
Heildarsvörunartíðini [†] % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Heildarsvörunartíðini: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: heildarsvörun, CRi: heildarsvörun án fullkomins bata blóðmyndunar, nPR: hlutasvörun með tilliti til eitla, PR: hlutasvörun, PRL: hlutasvörun með eitilfrumuæxli, CI: öryggisbil, NE: ekki hægt að meta, miðgildi eftirfylgnitíma fyrir PFS var 25,0 mánuðir (95% CI: 24,6, 25,2).

* ITT samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu

[†] Metið af óháðri matsnefnd (IRC).

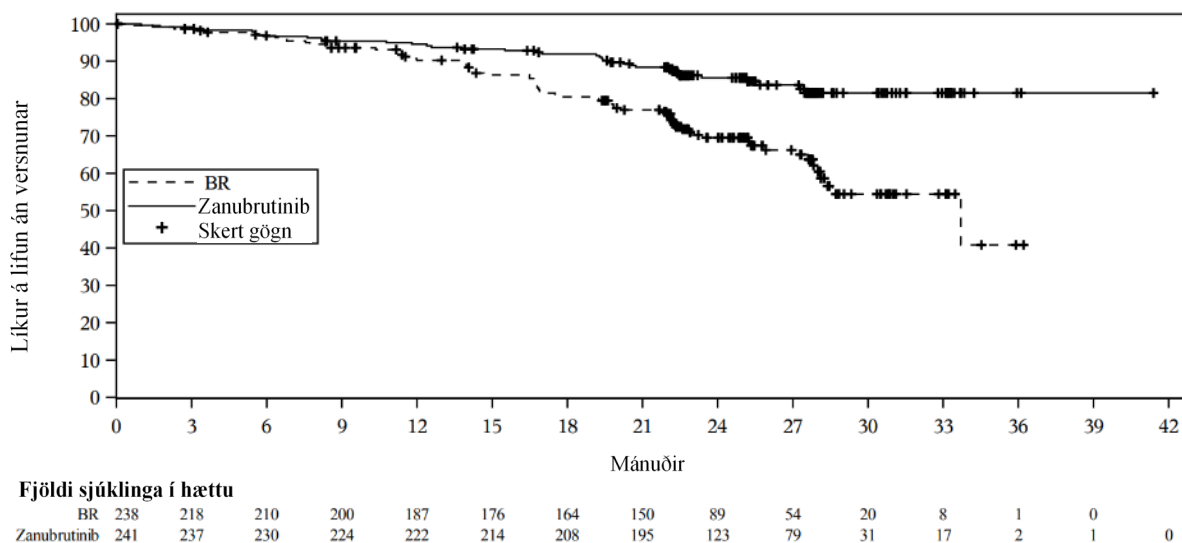
a Samkvæmt Kaplan-Meier mati.

b Byggt á lagskiptu Cox-aðhvarfslíkani með bendamustin + rítuxímab sem viðmiðunarhóp.

c Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

Uppfærð sérgreining með 33,5 mánaða miðgildi eftirfylgni fyrir PFS, mat rannsóknaraðilinn að PFS væri áfram í samræmi við frumgreiningu með 0,33 hærra hættuhlutfall (HR) (95% CI: 0,22 til 0,48, lýsandi $P < 0,0001$) í zanubrutinib meðferðarminnum en í BR meðferðarminnum. Miðgildi PFS var ekki náð í zanubrutinib meðferðarminnum og var 39,2 mánuðir fyrir BR meðferðarminnum. Að 36 mánuðum liðnum eftir slembiröðun voru 83,6% af sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með zanubrutinib og 55,1% með BR metnir án sjúkdómsversunar og lifandi. Miðgildi heildarlifunar (OS) náðist ekki í báðum meðferðarörmunum á 35,8 mánaða eftirfylgnitíma að miðgildi, eftir 36 mánuði var hlutfall heildarlifunar (OS) metið 90,9% (95% CI: 86, til 94,0) í zanubrutinib meðferðarminnum og 89,5% (95% CI: 84,2 til 93,1) í BR meðferðarminnum talið í sömu röð.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferlar fyrir PFS metið af óháðri matsnefnd í SEQUOIA rannsókninni, þýði 1 (ITT = þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu)



ALPINE rannsókn (BGB-3111-305): 3. stigs, slembiröðuð rannsókn á zanubrutinibi í samanburði við ibrutinib hjá sjúklingum með bakslag í/prálátt (R/R) CLL

ALPINE rannsókn (BGB-3111-305) er slembiröðuð, fjölsetra, opin, 3. stigs rannsókn með virkum samanburði. Þátttakendur voru 652 sjúklingar með bakslag í CLL eða þrálátt CLL eftir að hafa fengið að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð. Sjúklingunum var slembiraðað til að fá annaðhvort 160 mg af zanubrutinibi til inntöku tvisvar á dag eða 420 mg af ibrutinibi til inntöku einu sinni á dag, haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eiturverkun kom fram.

Slembiröðun var lagskipt eftir aldri (< 65 ára á móti ≥ 65 ára), landfræðilegu svæði (Kína á móti ekki-Kína), þrálátt (já eða nei) og stöðu del(17p)/TP53 stökkbreytinga (til staðar eða fjarverandi).

Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararma hjá þýðum samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) og hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum.

Hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) var miðgildi aldurs 67,0 ár í zanubrutinib meðferðararminum og 68,0 ár í ibrutinib meðferðararminum. Meirihluti sjúklinga í báðum meðferðarörmum var með ECOG PS 0 eða 1 (97,9% í zanubrutinib meðferðararminum; 96,0% í ibrutinib meðferðararminum). Svipuð lýðfræðileg gildi og grunnngildiseinkenni voru hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum. Miðgildi fjölda fyrri altækra meðferða er 1,0 í zanubrutinib meðferðararminum (á bilinu 1 til 6) og 1,0 í ibrutinib meðferðararminum (á bilinu 1 til 8) bæði hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) og hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum.

Sjúklingar sem áður höfðu verið meðhöndlaðir með BTK hemli voru útilokaðir frá rannsókn 305 og upplýsingar um zanubrutinib eftir fyrri meðferð með BCL 2 hemli eru takmarkaðar.

Af alls 652 sjúklingum fengu 327 einlyfjameðferð með zanubrutinibi, 325 í einlyfjameðferð með ibrutinibi. Mat á verkun er byggt á fyrirfram skilgreindri hlutagreiningu (interime analysis) á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT þýðinu). Af þeim var 207 slembiraðað í zanubrutinib einlyfjameðferð, 208 í ibrutinib einlyfjameðferð. Niðurstöður fyrir verkun koma fram í töflu 8.

Aðalendapunkturinn var heildarsvörunartíðni (ORR, skilgreint sem hlutasvörun eða betra). Heildarsvörunarhlutfall (ORR) við fyrirfram skilgreinda milligreiningu hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum sýndi zanubrutinib jafngildi (1-hliða $p < 0,0001$) og yfirburði (2-hliða $p = 0,0006$) miðað við ibrutinib í aðalendapunkti rannsóknaráætlunar ORR, samkvæmt mati rannsakanda. Svörun eins og hún var ákvörðuð af IRC sýndi einnig jafngildi zanubrutinib miðað við ibrutinib (1-hliða $p < 0,0001$). Við lokagreiningu ORR, sýndi mat rannsakandi á ORR áfram hærra (79,5% á móti 71,1%) í zanubrutinib meðferðararminum samanborið við ibrutinib meðferðararminn (lýsandi $p = 0,0133$); ORR ákvarðað af IRC var einnig marktækt hærra í zanubrutinib meðferðararminum samanborið við ibrutinib meðferðararminn, sem sýnir yfirburði (80,4% á móti 72,9%, í sömu röð; tvíhliða $p = 0,0264$).

Tafla 8: Niðurstöður fyrir verkun í ALPINE rannsókninni (Fyrirfram skilgreind milligreining á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum metið af rannsakanda (aðalendapunktur skilgreindur í rannsóknaráætlun) og IRC mat

Endapunktur	Metið af rannsakanda (aðalendapunktur skilgreindur í rannsóknaráætlun)		Metið af IRC	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Heildar svörunartíðni [§] (ORR) (%) (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)
Svörunarhlutfall ^a (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Jafngildi ^b	1-hliða p-gildi <0,0001		1-hliða p-gildi <0,0001	
Yfirburðir ^c	2-hliða p-gildi 0,0006		2-hliða p-gildi 0,0121	

Tímalengd svörunar (DoR) ^d : Tíðni 12-mánaða án tilviks % (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)
---	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Heildarsvörunartíðni: CR + CRi + nPR + PR, CR: heildarsvörun, CRi: heildarsvörun án fullkomins bata í blóðmyndun, nPR: hlutasvörun með tilliti til eitla, PR: hlutasvörun, CI: öryggisbil

Miðgildi tímalengdar svörunar metin af rannsóknaraðila var ekki náð í zanubrutinib meðferðarminum við hlutagreiningu, miðgildi eftirfylgni tímabils rannsóknar var 15,31 mánuðir (bil: 0,1; 23,1) í zanubrutinib meðferðarminum og 15,43 mánuðir (bil: 0,1; 26,0) í ibrutinib meðferðarminum.

§ Prófun tilgátu um jafngildi ORR við hlutagreiningu byggir aðeins á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum sem voru með 1-hliða marktæktarmörk við 0,005.

^a Svörunarhlutfall: áætlað hlutfall af heildar svörunartíðni í zanubrutinib meðferðarminum deilt með hlutfallinu í ibrutinib meðferðarminum.

^b Lagskipt próf miðað við 0,8558 núll svörun.

^c Lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf.

^d Kaplan-Meier mat.

Miðgildi tíma fram að svörun, metin af rannsakanda við hlutagreiningu á ORR hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum var 5,59 mánuðir (bil: 2,7, 14,1) í zanubrutinib meðferðarminum og 5,65 mánuðir (bil: 2,8, 16,7) í ibrutinib meðferðarminum. Samræmi var við niðurstöður sem metnar voru af IRC (5,55 mánuðir á móti 5,63 mánuðum í zanubrutinib og ibrutinib hópnum talið í sömu röð). Við lokagreiningu á ORR hjá öllum 652 slembiröðuðu sjúklingunum hélst miðgildi tíma að svörun óbreytt (5,59 mánuðir á móti 5,65 mánuðum samkvæmt mati rannsóknaraðila og 5,52 mánuðir á móti 5,62 mánuðum samkvæmt mati IRC í zanubrutinib og ibrutinib meðferðarörmunum talið í sömu röð).

Hjá sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum, var ORR 83,3% (95% CI 62,5, 95,3; 20 af 24 sjúklingum) metið af rannsakanda í zanubrutinib meðferðarminum og 53,8% (95% CI 33,44, 73. 14 af 26 sjúklingum) í ibrutinib meðferðarminum. Samkvæmt IRC mati var ORR 79,2% (95% CI 57,8, 92,9; 19 af 24 sjúklingum) í zanubrutinib meðferðarminum og 61,5% (95% CI 40,6, 79,8; 16 af 26 sjúklingum) í ibrutinib meðferðarminum. Við lokagreiningu ORR hjá öllum 652 slembiröðuðum sjúklingum var ORR metið af rannsakanda 86,7% (95% CI 73,2, 94,9; 39 af 45 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í zanubrutinib meðferðarminum og 56,0% (95% CI 41,3, 70,0; 28 af 50 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í ibrutinib meðferðarminum. Byggt á IRC mati var ORR 86,7% (95% CI 73,2, 94,9; 39 af 45 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í zanubrutinib meðferðarminum og 64,0% (95% CI 49,2, 77,1; 32 af 50 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í ibrutinib meðferðarminum.

Alls voru 652 sjúklingar skráðir til þátttöku á fyrirfram ákveðnum tíma við lok PFS greiningar (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022). Miðgildi PFS eftirfylgni var 28,1 mánuðir eins og rannsakandi mat hana og 30,7 mánuðir eins og IRC mat hana. Zanubrutinib sýndi yfirburði í PFS í samanburði við ibrutinib eins og bæði rannsakandi og IRC mátu það. Niður stöður verkunar fyrir PFS eru gefnar í töflu 9, og Kaplan Meyer graf fyrir PFS eins og það er metið af IRC kemur fram í mynd 2.

Tafla 9: Niðurstöður verkunar í ALPINE rannsókninni (fyrirfram ákveðin PFS lokagreining á öllum 652 slembiröðuðu sjúklingunum) samkvæmt mati rannsakanda og IRC (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022)

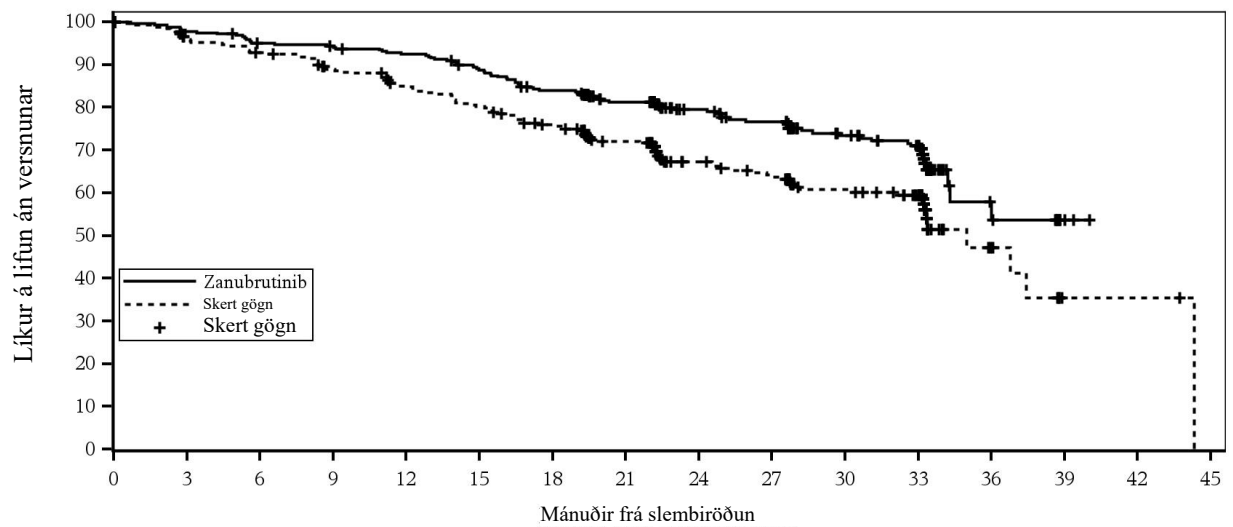
Endapunktur	Metið af rannsakanda		Metið sjálfstætt*	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Lifun án versunar				
Tilvik, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-hliða p-gildi ^b	0,0024		0,0024	

* Af óháðri matsnefnd (ICR)

^a Samkvæmt lagskiptu Cox versunarlíkani með ibrutinib sem samanburðarhóp.

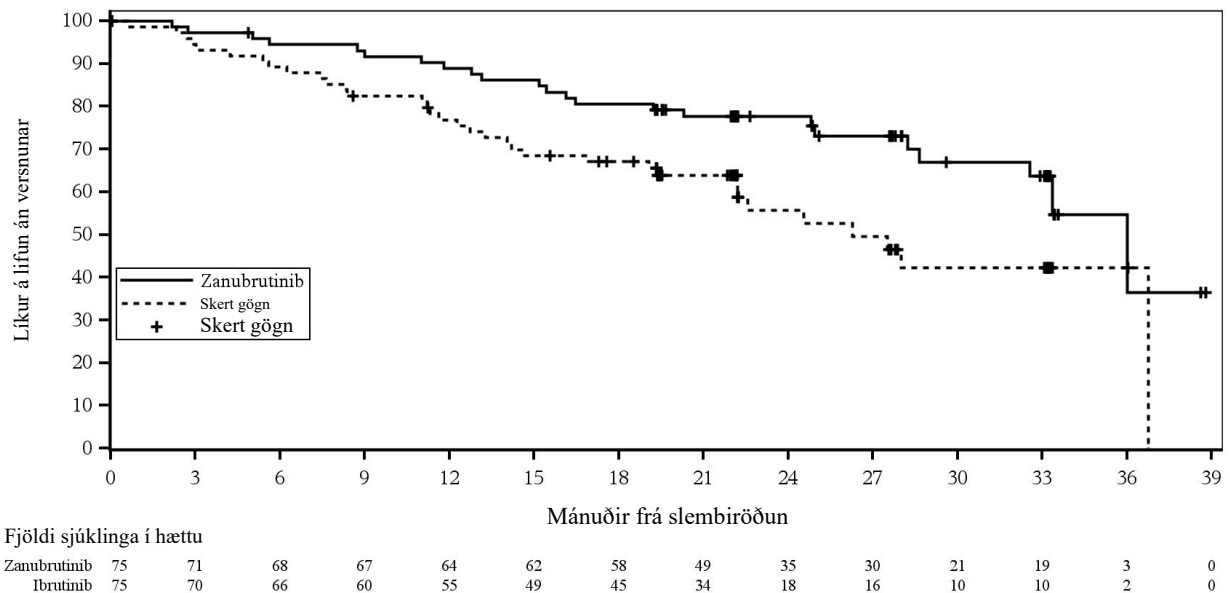
^b Samkvæmt lagskipu log-röðunarprófi.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR)



Hjá sjúklingum með del(17p)/TP53 stökkbreytingu, var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda 0,53 (95% CI 0,31; 0,88). Samkvæmt sjálfstæðu mati var áhættumatið 0,52 (95% CI 0,30; 0,88) (mynd 3).

Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) fyrir sjúklinga með Del 17P or TP53 (ITT) (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022)



Með metið miðgildi eftirfylgni 32,8 mánuðir, var miðgildi heildar lifunar ekki náð í hvorugum meðferðarminum þar sem 17% sjúklinga urðu fyrir tilviki.

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli

Verkun samsettrar meðferðar zanubrutinibs og obinutuzumabs samanborið við obinutuzumab eitt sér var metin í ROSEWOOD rannsókninni (BGB-3111-212), 2. stigs slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn. Alls voru teknir inn 217 sjúklingar með bakslag (skilgreint sem framgangur sjúkdóms eftir að síðustu meðferð lauk) eða þrálátan sjúkdóm (skilgreint sem brestur á að ná fullkominni svörun eða

hlutasvörun við síðustu meðferð), hnútótt eitilfrumuæxli á stigi 1-3a sem höfðu áður fengið að minnsta kosti tvær fyrri altækar meðferðir, þar með talið mótefni sem beinist gegn CD20 og viðeigandi samsetta meðferð byggða á alkýlerandi lyfi. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 á annaðhvort zanubrutinib 160 mg til inntöku tvisvar á dag þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram, í samsettri meðferð með obinutuzumabi 1.000 mg í bláæð (armur A) eða obinutuzumab eitt sér (armur B). Obinutuzumab var gefið á 1., 8. og 15. degi í fyrstu lotunni, síðan á 1. degi í lotum 2-6. Hver lota var 28 daga löng. Sjúklingar fengu valbundna obinutuzumab viðhaldsmeðferð, eina innrennslisgjöf í annarri hverri lotu, að hámarki 20 skammta.

Sjúklingunum sem var slembiraðað í obinutuzumab arminn var leyft að skipta yfir í samsettu meðferðina með zanubrutinibi og obinutuzumabi ef sjúkdómur versnaði eða skortur var á svörun (stöðugur sjúkdómur var skilgreiningin á bestu svörun) eftir 12 lotur.

Slembiröðun var lagskipt eftir fjölda fyrri meðferða (2 til 3 samanborið við >3), þrálátum sjúkdómi á rituximabi (já eða nei), og landfræðilegu svæði (Kína annars vegar og önnur lönd/heimssvæði hins vegar).

Almennt jafnvægi var á milli lýðfræðilegra eiginleika og sjúkdómseiginleika í upphafi rannsóknar, á milli arms zanubrutinib samsettu meðferðarinnar og arms obinutuzumab einlyfjameðferðarinnar hjá sjúklingunum 217 sem var slembiraðað. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu: 31 til 88), 49,8% voru karlar og 64,1% voru hvítir. Flestir sjúklinganna (97,2%) höfðu ECOG frammistöðumat 0 eða 1 í upphafi.

Við skimun voru flestir sjúklinganna á Ann Arbor stigi III eða IV (179 sjúklingar [82,5%]). Áttatíu og átta sjúklingar (40,6%) voru með fyrirferðarmikinn sjúkdóm (skilgreindan sem ≥ 1 markmeið í upphafi ≥ 5 cm í þvermál). Eitt hundrað tuttugu og þrír sjúklingar (56,7%) uppfylltu GELF skilyrðin.

Miðgildi fjölda fyrri krabbameinsmeðferða var 3 meðferðir (á bilinu: 2 til 11 meðferðir). Allir 217 sjúklingarnir fengu ≥ 2 fyrri meðferðir sem fólu í sér meðferð með rituximabi (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum) og 59 af sjúklingunum 217 (27,2%) fengu >3 fyrri meðferðir. Af sjúklingunum 217, höfðu 114 (52,5%) þrálátan sjúkdóm þrátt fyrir rituximab (skilgreint sem engin svörun eða versnun meðan á meðferð með fyrri meðferðaráætlun sem fól í sér rituximab [einlyfjameðferð eða samsett meðferð með krabbameinslyfjum], eða versnun innan 6 mánaða frá síðasta skammti af rituximabi, í innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð). Tólf (5,5%) sjúklingar fengu fyrri meðferð með obinutuzumabi.

Af alls 217 sjúklingum var 145 slembiraðað í arminn sem fékk samsetta meðferð með zanubrutinibi og 72 var slembiraðað í arminn sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð. Miðgildi eftirfylgnitíma kemur fram í töflu 10. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir zanubrutinibi var 12,4 mánuðir á lokadegi gagnasöfnunnar 31. desember 2024.

Af 72 sjúklingum sem var slembiraðað í arminn sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð skiptu 36 sjúklingar yfir í samsetta meðferð.

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni (skilgreind sem hlutasvörun eða fullkomin svörun) samkvæmt óháðri matsnefnd sem notaðist við Lugano-flokkunarkerfið fyrir NHL. Aðalaukaendapunktur voru tímalengd svörunar, lifun án versnunar og heildarlifun.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 10 og mynd 4.

Tafla 10: Niðurstöður verkunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun) (ROSEWOOD rannsókn)

	Zanubrutinib + obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)	Zanubrutinib + obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Lokadagur gagnasöfnunar	31. desember 2024		25. júní 2022	
Miðgildi eftirfylgnitíma (mánuðir)	36,83	31,52	20,21	20,40
Heildarsvörunartíðni 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 gildi ^b	0,0003		0,0012	
Fullkomin svörun	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
Hlutasvörun	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Tímalengd svörunar (DOR) (mánuðir)				
Miðgildi (95% CI) ^c	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14,0 (9,2; 25,1)
Lifun án versnunar (mánuðir)				
Miðgildi (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)

Heildarsvörunartíðni: fullkomin svörun + hlutasvörun

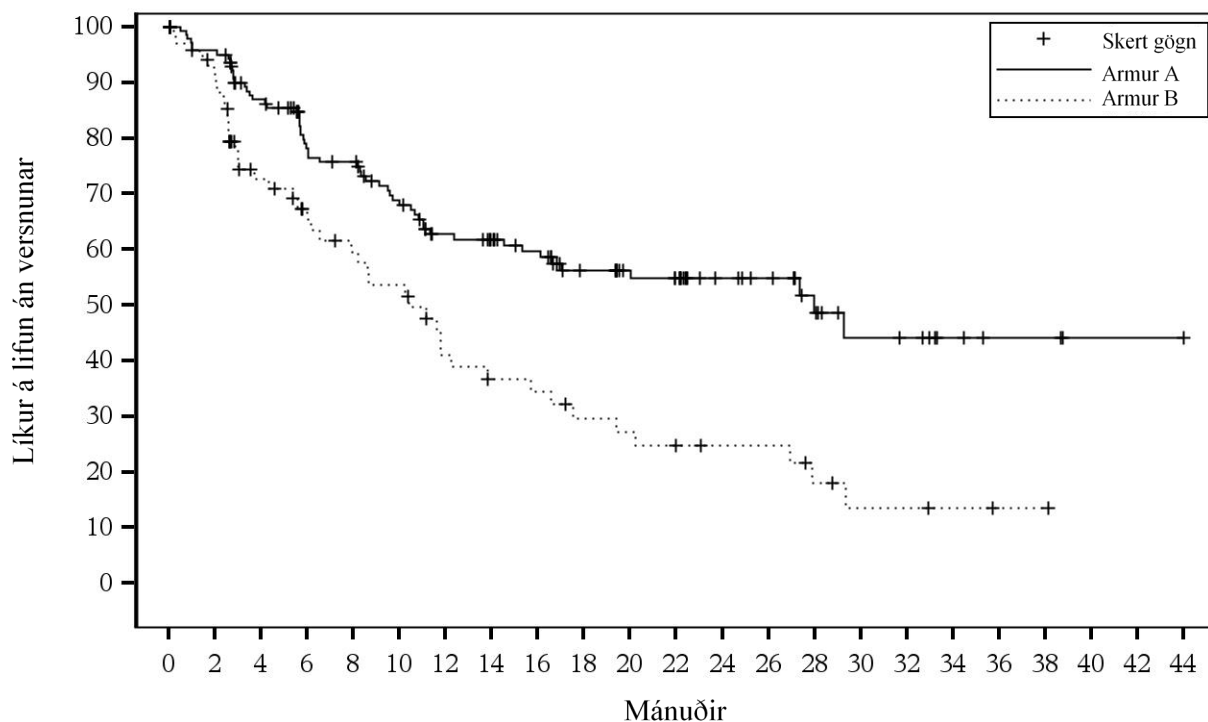
^a Metið samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^b Cochran-Mantel-Haenszel aðferð lagskipt eftir því hvort sjúkdómur væri þrálátur þrátt fyrir rituximab meðferð, fjölda fyrri meðferða, og landfræðilegu svæði m.t.t. IRT.

^c Miðgildi metin skv. Kaplan-Meier aðferð; 95% öryggisbil metin með Brookmeyer og Crowley aðferð.

^d DOR tíðni metin skv. Kaplan-Meier aðferð; 95% öryggisbil metin með Greenwood jöfnu. DOR var ekki leiðrétt fyrir villu I og öryggisbilin eru nafngildi í eðli sínu.

Mynd 4: Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (ITT))



Fjöldi sjúklinga í hættu:

Armur A	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
Armur B	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	0		

Armur A, zanubrutinib + obinutuzumab; Armur B, obinutuzumab

Heildarlifun

Frá og með 31. desember 2024 hafði 51 sjúklingur (35,2%) í arminum sem fékk samsetta meðferð og 33 sjúklingar (45,8%) í arminum sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð, látist. Eftir 18 mánuði var heildarlifunartíðni 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) í arminum sem fékk samsetta meðferð og 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8) í arminum sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð. Greining á heildarlifun gæti verið ónákvæm vegna 36 sjúklinga (50,0%) sem fóru úr arminum sem fékk einlyfjameðferð með obinutuzumabi yfir í arminn sem fékk samsetta meðferð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á BRUKINSA hjá öllum undirhópum barna til meðferðar á eítílfrumukrabbameini í eítílfrumum í sermi og við meðferð á þroskuðum B-frumu æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Hámarks plasmabéttni zanubrutinibs (C_{max}) og svæði undir plasmabéttnitímaferlinum (AUC) eykst hlutfallslega á skammtabilinu frá 40 mg til 320 mg (0,13 til 1 sinnum ráðlagður heildardagskammtur). Það var vart við takmarkaða altæka uppsöfnun zanubrutinibs eftir endurtekna gjöf í eina viku.

Margfeldismeðaltal (%CV) AUC zanubrutinibs við daglegt jafnvægi er 2.099 (42%) ng klst/mL eftir 160 mg tvisvar á dag og 1.917 (59%) ng klst/mL eftir 320 mg einu sinni á dag. Margfeldismeðaltal (%CV) C_{max} zanubrutinibs við jafnvægi er 299 (56%) ng/mL eftir 160 mg tvisvar á dag og 533 (55%) ng/mL eftir 320 mg einu sinni á dag.

Frásög

Meðalgildi $t_{\max}$ fyrir zanubrutinib er 2 klukkustundir. Enginn klínískt marktækur munur sást fyrir AUC eða $C_{\max}$ zanubrutinibs eftir inntöku á fituríkum mat (u.þ.b. 1.000 kalóríur með 50% af heildar kalóríuminnihaldi úr fitu) hjá heilbrigðum einstaklingum.

Dreifing

Margfeldismeðaltal (%CV) dreifingarrúmmáls zanubrutinibs við jafnvægi á lokastigi (V_z/F) var 522 l (71%). Zanubrutinib er um það bil 94% bundið við plasmaprótein og hlutfall blóðs miðað við blóðvökva var 0,7-0,8.

Umbrot

Zanubrutinib er aðallega umbrotið af sýtókróm P450(CYP)3A.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) zanubrutinibs er u.þ.b. 2 til 4 klukkustundir eftir stakan 160 mg eða 320 mg skammt af zanubrutinib til inntöku. Margfeldismeðaltal (%CV) úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) fyrir zanubrutinib á lokastigi var 128 (61%) l/klst. Eftir stakan 320 mg, geislamerktan zanubrutinib skammt hjá heilbrigðum einstaklingum, fannst u.þ.b. 87% af skammtinum í hægðum (38% óbreytt) og 8% í þvagi (innan við 1% óbreytt).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur (19 til 90 ára, meðaltal aldurs $65 \pm 12,5$) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi (N=1291).

Kyn

Kyn (872 karlar og 419 konur) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi.

Kynþáttur

Kynþáttur (964 hvítir, 237 asískir, 30 svartir og 25 flokkaðir sem annað) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi.

Líkamsþyngd

Þyngd (36 til 149 kg, meðaltal þyngdar $76,5 \pm 16,9$) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi (N=1291).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf zanubrutinibs um nýru er minniháttar. Byggt á greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi, hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun $[CrCl] \geq 30$ ml/mín. metið samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnu) engin áhrif á útsetningu zanubrutinibs. Greiningin var byggð á 362 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, 523 með vægt skerta nýrnastarfsemi, 303 með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, 11 með verulega skerta nýrnastarfsemi og einum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif verulega skertrar nýrnastarfsemis ($CrCl < 30$ ml/mín.) og skilunar á lyfjahvörf zanubrutinibs eru óþekkt.

Skert lifrarstarfsemi

Heildar AUC fyrir zanubrutinib jókst um 11% hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A), um 21% hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og um 60% hjá einstaklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. AUC fyrir óbundið zanubrutinib jókst um 23% hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A), um 43% hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og um 194% hjá einstaklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Marktæk fylgni kom fram á milli Child-Pugh skors, upphafsgilda albúmíns í sermi og upphafsgilda prótrómbíntíma við AUC fyrir óbundið zanubrutinib.

Rannsóknir *in vitro*

CYP ensím

Zanubrutinib er veikur örvi fyrir CYP2B6 og CYP2C8. Zanubrutinib er ekki örvi fyrir CYP1A2.

Samhliðagjöf með hvarfefnum/hemlum flutningspróteina

Líklegt er að zanubrutinib sé hvarfefni P-gp. Zanubrutinib er hvorki hvarfefni né hemill fyrir OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 eða OATP1B3.

Lyfhrifafræðilegar milliverkanir

Rannsókn *in vitro* hefur sýnt að hugsanleg lyfhrifafræðileg milliverkun zanubrutinibs og rituximabs er lítil og að zanubrutinib er ólíklegt til að hafa áhrif á mótefnaháð frumueiturhrif (ADCC) fyrir tilstilli and-CD20 mótefnis.

In vitro, *ex vivo* og dýrarrannsóknir sýndu að zanubrutinib hefur engin eða óveruleg áhrif á virkjun blóðflagna, tjáningu glýkópróteins og segamyndun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturverkun

Almennar eiturverkanir zanubrutinibs til inntöku komu fram í Sprague-Dawley rottum í allt að 6-mánaða meðferð og beagle-hundum í allt að 9-mánaða meðferð.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá rottum í allt að 6 mánuði, komu fram dauðsföll tengd lyfinu við skammtinn 1000 mg/kg/dag (81 x klínískt AUC) með vefjameinafræðilegum niðurstöðum í meltingarvegi. Aðrar niðurstöður komu aðallega fram í brisi (rýrnun, trefjavefsmyndun, blæðing, og/eða bólgufrumuiferð) við skammtana ≥ 30 mg/kg/dag (3 x klínískt AUC), í húðinni kringum nef/munn/augu (bólgufrumuiferð, fleiður/sáramyndun) frá skammtinum 300 mg/kg/dag (16 x klínískt AUC) og í lunga (stórátfrumur til staðar í lungnablöðrum) við skammtinn 300 mg/kg/dag. Allar þessar niðurstöður gengu að fullu eða að hluta til til baka eftir 6 vikna bata að undanskildum niðurstöðum í brisi, sem ekki voru taldar hafa klíníska þýðingu.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá hundum í allt að 9 mánuði, komu niðurstöður tengdar lyfinu aðallega fram í meltingarvegi (mjúkar/vatnskenndar/slímugar hægðir), í húð (útbrot, roði og herslismyndun/hreistrun) og í garnahengi, kjálka og þarmatengdum eitlum og milta (eyðing eitla eða frumuát rauðkorna) við skammta frá 10 mg/kg/dag (3 x klínískt AUC) til 100 mg/kg/dag (18 x klínískt AUC). Allar þessar niðurstöður gengu að fullu eða að hluta til til baka eftir 6 vikna bata.

Krabbameinsvaldandi áhrif/eiturverkanir á erfðaeefni

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með zanubrutinibi.

Zanubrutinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif á bakteríustökkbreytingar (Ames-próf), olli ekki litningaskemmdum í litningabreytingaprófi á frumum úr spendýrum (eggjastokkar kínaþamstra), og olli ekki litningaskemmdum í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Eiturverkanir á þroska og æxlun

Rannsókn á frjósemi bæði karl- og kvendýra og rannsókn á þroska fósturvísis snemma á meðgöngu var gerð í rottum við skammta zanubrutinibs til inntöku sem námu 30, 100 og 300 mg/kg/dag. Engin áhrif komu fram á frjósemi karl- og kvendýra en við hæstu prófaða skammta sáust formfræðileg frávik í sæði og aukið fósturlát eftir hreiðrun. Skammturinn 100 mg/kg/dag er u.þ.b. 13-falt hærri en meðferðarskammtur hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísis- og fósturþroska voru gerðar hjá rottum og kaninum. Carfilzomib var gefið ungafullum rottum til inntöku meðan líffæramyndun fór fram í skömmtum 30, 75 og 150 mg/kg/dag. Vansköpun í hjarta (hjörtu með 2 eða 3 hólfi með tíðni 0,3%-1,5%) greindust við öll skammtastig án eitrunar hjá móður. Skammturinn 30 mg/kg/dag er u.þ.b. 5-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum.

Gjöf zanubrutinibs hjá ungafullum kaninum á tímabili líffæramyndunar í skömmtum 30, 70 og 150 mg/kg/dag leiddi til fósturláts eftir hreiðrun við hæstu skammtana. Skammturinn 70 mg/kg/dag er u.þ.b. 25-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum og var tengt eiturverkun móður.

Í rannsókn á eituráhrifum á þroska fyrir og eftir got var zanubrutinib gefið rottum til inntöku í skömmtum 30, 75 og 150 mg/kg/dag frá hreiðrun og út afvenslunartíma. Afkvæmi úr hópunum sem fengu meðalstóran og stóran skammt voru með lægri líkamsþyngd fyrir afvenslun og aukaverkanir í augum greindust hjá öllum skammtahópum (t.d. drer, útstætt auga). Skammturinn 30 mg/kg/dag u.þ.b. 5-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Natríum lárýlsúlfat (E487)
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Gelatín
Títandíoxíð (E171)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnóxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE glös með barnaöryggislöki úr pólýprópýleni. Hver askja inniheldur eitt glas með 120 hörðum hylkjum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írland
Sími: +353 1 566 7660
Netfang beone.ireland@beonemed.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

22 nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BRUKINSA 160 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af zanubrutinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 160 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 312,2 mg af laktósaeinhýdrati.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, bláar, filmuhúðaðar töflur, 16 mm að lengd og 7,8 mm að breidd, með stöfunum „zanu“ ígreiptum á annarri hliðinni og deiliskoru á miðri hinni hliðinni. Töflunni má skipta í tvo jafna helminga.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Waldenström risaglóbulúndreyra (Waldenström's macroglobulinaemia) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum þar sem lyfja-ónæmismeðferð á ekki við.

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með randbeltiseitilæxli (Marginal Zone Lymphoma, MZL) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður með mótefni sem beinist gegn CD20.

BRUKINSA sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphocytic leukemia, CLL).

BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með þrálátt eða endurkomið hnútótt eitilfrumuæxli (follicular lymphoma, FL) sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með þessu lyfi skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Ráðlagður heildar dagskammtur zanubrutinibs er 320 mg. Daglegan skammt má taka annað hvort einu sinni á dag (tvær 160 mg töflur einu sinni á dag) eða tvisvar á dag (ein 160 mg tafla tvisvar á dag). Meðferð skal haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi

Gefa verður zanubrutinib áður en obinutuzumab er gefið með innrennsli. Ráðlagður skammtur af obinutuzumabi er 1.000 mg í bláæð á 1., 8. og 15. degi í 1. lotu og á 1. degi hverrar 28 daga lotu frá 2. til 6. lotu. Læknirinn getur ákveðið að gefa 100 mg af obinutuzumabi á 1. degi og 900 mg á 2. degi 1. lotu í stað 1.000 mg á 1. degi 1. lotu. Ávísa má viðhaldsmeðferð með obinutuzumabi (ein innrennslisgjöf á tveggja mánaða fresti í allt að tvö ár). Sjá nánari upplýsingar um skammta í lyfjaupplýsingum obinutuzumabs (samantekt á eiginleikum lyfs), þar með talið forlyfjagjöf fyrir hverja innrennslisgjöf.

Skammtabreyting vegna aukaverkana:

Ráðlagðar skammtabreytingar zanubrutinibs fyrir aukaverkanir af stigi 3 eða hærra eru gefnar upp í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Aukaverkun kemur fyrir í:	Skammtabreyting (upphafsskammtur: 320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag)
≥3. stigs eiturrhif sem tengjast ekki blóði	Fyrsta skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag
≥3. stigs daufkyrningafæð með hita	Annað skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 160 mg einu sinni á dag eða 80 mg tvisvar á dag
3. stigs blóðflagnafæð með marktækri blæðingu	Þriðja skipti	Stöðva BRUKINSA meðferð þegar eiturrhif hafa gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi: Halda áfram með 80 mg einu sinni á dag
4. stigs daufkyrningafæð (stendur yfir >10 daga í röð)	Fjórdða skipti	Hætta BRUKINSA meðferð
4. stigs blóðflagnafæð (stendur yfir >10 daga í röð)		

Ekki skal líta á einkennalausa eitilfrumnafjölgun sem aukaverkun og þessir sjúklingar eiga að halda áfram BRUKINSA meðferð.

Sjá nánari upplýsingar um aðlögun skammta obinutuzumabs vegna aukaverkana, í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir obinutuzumab.

Skammtabreytingar fyrir samhliða meðferð

Skammtabreytingar til notkunar með CYP3A hemlum eða örvum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2):

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar þegar gefið er samhliða öðrum lyfjum

CYP3A	Lyf gefið samhliða	Ráðlagður skammtur
Hömlun	Öflugur CYP3A hemill (t.d. posakónazól, vorikónazól, ketókónazól, ítrakónazól, klaritrómýsín, indínavír, lopínavír, ritónavír, telaprevír)	80 mg einu sinni á dag
	Meðalöflugur CYP3A hemill (t.d., erýtrómýsín, cíprófloxasín, diltiazem, dronedarón, flúkónazól, verapamil, apreítant, imatinib, greipaldínsafi, Sevilla appelsínur)	160 mg einu sinni á dag eða 80 mg tvisvar á dag
Örvun	Öflugur CYP3A örvi (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampicín, jóhannesarjurt)	Forðist samhliða notkun; athugið önnur lyf með minni CYP3A örvun
	Meðalöflugur CYP3A örvi (t.d., bósentan, efavírenz, etravírín, módafinil, nafcillín)	

Gleymdir skammtar

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef skammtur er ekki tekinn á tilætluðum tíma skal taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga (eldri en ≥ 65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingum hjá sjúklingum með vægt eða meðalmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun (CrCl) ≥ 30 mL/mín, metið samkvæmt Cockcroft-Gault). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og nýrnabilun á lokastigi (n=12). Fylgjast skal með aukaverkunum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 mL/mín) eða í skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Skammtabreytinga er ekki þörf hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) eða meðalmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B). Sjúklingar með vægt eða meðalmikið skerta lifrastarfsemi voru meðhöndlaðir með BRUKINSA í klínískum rannsóknum. Ráðlagður skammtur af BRUKINSA hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) er 80 mg til inntöku tvisvar á dag. Öryggi BRUKINSA hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun BRUKINSA hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

BRUKINSA er til inntöku. Taka má inn filmuhúðuðu töflurnar með eða án matar. Leiðbeina skal sjúklingum að gleypa töflurnar með vatni; ekki má tyggja eða mylja töflurnar. Skipta má töflunum í tvo jafna helminga ef þörf er á skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing

Alvarleg og banvæn blæðingartilvik hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu BRUKINSA. Tilkynt hefur verið um blæðingartilvik af 3. stigi eða hærra hjá sjúklingum, þ.á.m. blæðingu innan höfuðkúpu og í meltingarfærum, blóðmigu og fleiðruholsblæðingu (sjá kafla 4.8). Blæðingartilvik af öllum stigum, þ.á.m. purpuri og depilblæðing, komu fram hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma. Orsök þessara blæðingartilvika er ekki vel þekkt.

BRUKINSA getur aukið hættu á blæðingum hjá sjúklingum sem fá blóðflögu- eða segavarnarmeðferð og fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna blæðingar. Skammtabreytingar geta verið nauðsynlegar vegna 3. stigs eða hærra aukaverkana, eins og ráðlagt er (sjá kafla 4.2) Ekki má gefa warfarín eða aðra K-vítamín hemla með BRUKINSA. Fylgjast skal með teiknum og einkennum blæðingar og fylgjast með heildarblóðkornafjölda. Hafa skal í huga áhættu og ávinning af segavarnar- eða blóðflögumeðferð samhliða lyfjagjöf með BRUKINSA.

Leggið mat á ávinning og áhættu við að stöðva gjöf með zanubrutinibi 3 til 7 dögum fyrir og eftir aðgerð í samræmi við tegund aðgerðar og hafa skal í huga hættu á blæðingu.

Sýkingar

Sýkingar (þ.m.t. bakteríu-, veiru-, sveppasýkingar eða graftarsótt) og tækifærissýkingar (t.d. herpesveiru-, sætumyglusvepps-, ýrumyglusveppssýkingar og *pneumocystis lugnabólga* af völdum *P. jiroveci*) bæði banvænar og ekki banvænar, hafa komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu BRUKINSA. Sýkingar af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá sjúklingum (sjá kafla 4.8). Algengasta sýkingin af 3. stigi eða hærra var lungnabólga. Sýkingar af völdum endurvakningar lifrabólgu B hafa einnig komið fyrir. Áður en meðferð með BRUKINSA er hafin skal prófa fyrir lifrabólgu B hjá sjúklingi. Ráðlagt er að leita til sérfræðings í lifrarsjúkdómum vegna sjúklinga sem fá jákvæða niðurstöðu fyrir lifrabólgu B eða greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B en meðferð er hafin. Fylgjast skal með sjúklingum og meðhöndla þá samkvæmt hefðbundinni læknismeðferð til að koma í veg fyrir endurvirkjun lifrabólgu B. Íhuga skal forvarnarmeðferð í samræmi við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á sýkingum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til sýkingareinkenna og veita viðeigandi meðferð.

Frumufæð

Tilkynt var um frumufæð af 3. eða 4. stigi, þ.á.m. daufkýrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi samkvæmt mælingum á rannsóknarstofu hjá sjúklingum í meðferð með BRUKINSA (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal mánaðarlega með heildarblóðkornafjölda meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Önnur frumkomin krabbamein

Önnur frumkomin krabbamein, ásamt krabbameini ekki í húð, hafa komið fyrir hjá sjúklingum í meðferð með BRUKINSA. Algengustu önnur frumkomin krabbamein voru húðkrabbamein (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein í húð). Sjúklingum skal ráðlagt að nota sólarvörn.

Gáttatif og flökt

Gáttatif og gáttaflökt hafa komið upp hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með BRUKINSA, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti tengda hjarta, háþrýsting, bráðar sýkingar og hjá öldruðum (≥ 65 ára). Fylgjast skal með teiknum og einkennum gáttatifs og gáttaflökts og veita viðeigandi meðferð.

Heilkenni æxlisfrumurofs (tumour lysis syndrome)

Sjaldan hefur verið tilkynt um heilkenni æxlisfrumurofs í tengslum við zanubrutinib einlyfjameðferð, sérstaklega hjá sjúklingum sem fengu meðferð við langvinnu eítílfrumuhvítblæði (CLL) (sjá

kafla 4.8). Meta skal viðeigandi áhættu (t.d. mikla æxlisbyrði og þvagsýrugildi í blóði) og gera skal viðeigandi varúðarráðstafanir. Fylgjast skal vel með sjúklingum og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Konur á barneignaaldri

Konur á barneignaaldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan þær nota BRUKINSA (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Zanubrutinib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli sýtókróm P450 ensíms 3A (CYP3A).

Lyf sem geta aukið plasmabéttni zanubrutinibs

Samhliða notkun BRUKINSA og lyfja sem eru öflugir eða meðalöflugir CYP3A hemlar getur hækkað útsetningu zanubrutinibs.

Öflugir CYP3A hemlar

Samhliðagið margra skammta af itraconazóli (sterkum CYP3A hemli) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum jók C_{max} zanubrutinibs 2,6-falt og AUC 3,8-falt. Samhliða gjöf endurtekinna skammta af öflugu CYP3A hemlunum vorikónazóli og klaritromysíni hjá sjúklingum með illkynja B-frumu krabbamein leiddi til aukinnar útsetningar fyrir zanubrutinibi, skammtaaðlagð AUC_{0-24h} hækkaði 3,30-falt og 1,92-falt og skammtaaðlöguð hámarksþéttni, C_{max} , hækkaði 3,29-falt og 2,01-falt, talið upp í sömu röð.

Ef nota verður öflugan CYP3A hemil (t.d. posakónazól, vorikónazól, ketókónazól, itrakónazól, klaritromysín, indínavír, lopínavír, rítónavír, telaprevír) skal minnka BRUKINSA skammtinn í 80 mg (ein hálf tafla) á meðan hemillinn er notaður. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Meðalöflugir CYP3A hemlar

Samtímis gjöf endurtekinna skammta af meðalöflugu CYP3A hemlunum flúkónazóli og diltiazemi hjá sjúklingum með illkynja B-frumu krabbamein jók útsetningu fyrir zanubrutinibi 1,88-falt og 1,62-falt fyrir skammtaaðlagð AUC_{0-24h} og 1,81-falt og 1,62-falt fyrir skammtaaðlagð C_{max} , talið upp í sömu röð.

Ef nota verður meðalöflugan CYP3A hemil (t.d. erýtromysín, cíprófloxasín, diltiazem, dronedarón, flúkónazól, verapamil, aprepítant, imatinib, greipaldínsafa, Sevilla appelsínur), skal minnka BRUKINSA skammtinn í 160 mg (ein tafla) á meðan hemillinn er notaður. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Vægir CYP3A hemlar

Hermanir þar sem miðað var við fastandi ástand gáfu til kynna að vægir CYP3A hemlar (t.d. cýklósporín og flúvoxamín) kunni að hækka AUC zanubrutinibs <1,5-falt. Ekki er þörf á skammtabreytingu með vægum hemlum. Fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til eiturverkana og fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Lyf sem geta lækkað plasmabéttni zanubrutinibs

Samhliða notkun zanubrutinibs og sterkra eða meðalsterkra CYP3A örva getur lækkað plasmabéttni zanubrutinibs.

CYP3A örvar

Samhliðagjöf margra skammta af rifampicíni (öflugur CYP3A örvi) lækkaði $C_{\max}$ zanubrutinibs um 92% og AUC um 93% hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal samhliða notkun með sterkum CYP3A örvum (t.d. karbamazepín, fenýtóín, rifampín, jóhannesarjurt) og meðalöflugra CYP3A örva (t.d. bósentan, efavírenz, etravírín, modafíníl, nafcillín) (sjá kafla 4.2). Samhliðagjöf margra skammta af rifabútíni (meðalöflugur CYP3A örvi) lækkaði $C_{\max}$ zanubrutinibs um 48% og AUC um 44% hjá heilbrigðum einstaklingum. Forðast skal samhliða notkun með öflugum eða meðalöflugum CYP3A örvum (sjá kafla 4.2). Væga CYP3A örva má nota með varúð meðan á BRUKINSA meðferð stendur.

Lyf sem lækka magasýrur

Enginn klínískt marktækur munur kom fram fyrir lyfjahvörf zanubrutinibs þegar það var gefið samhliða magasýrulækkandi lyfjum (prótónpumpuhemlum, H₂-viðtakahemlum).

Breytt plasmabéttni lyfja af völdum zanubrutinibs

Zanubrutinib er vægur CYP3A og CYP2C19 örvi. Samtímis notkun zanubrutinibs getur lækkað plasmabétti þeirra lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma.

CYP3A hvarfefni

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi lækkaði $C_{\max}$ midazólams (CYP3A hvarfefni) um 30% og AUC um 47%. Nota skal lyf með þröngt lækningalegt hlutfall sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (t.d. alfentaníl, kýklósporín, díhýdróergótamín, ergótamín, fentanýl, pímásíð, kínidín, sirólímus og takrólímus) með varúð því zanubrutinib getur lækkað plasmaútsetningu þessara lyfja.

CYP2C19 hvarfefni

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi lækkaði $C_{\max}$ omeprazóls (CYP2C19 hvarfefni) um 20% og AUC um 36%. Nota skal lyf með þröngt lækningalegt hlutfall sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 (t.d. S-mefenýtóín) með varúð því zanubrutinib getur lækkað plasmaútsetningu þessara lyfja.

Samhliðagjöf með hvarfefnum/hemlum flutningspróteina

Samhliðagjöf margra skammta af zanubrutinibi jók $C_{\max}$ dígóxins (P-gp hvarfefni) um 34% og AUC um 11%. Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum rosuvastatíns (BCRP hvarfefni) þegar það var gefið samhliða zanubrutinib.

Gæta skal varúðar við samhliðagjöf P-gp hvarfefna til inntöku með þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. dígóxín) því zanubrutinib getur aukið þéttni þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir kvenna

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknnum gæti BRUKINSA haft skaðleg áhrif á fóstur þegar barnshafandi konur er gefið lyfið (sjá kafla 5.3). Konur skulu forðast að verða þungaðar meðan á BRUKINSA meðferð stendur og allt að 1 mánuð eftir að meðferð líkur. Því verða konur á barneignaraldri að nota afar örugga getnaðarvörn meðan á BRUKINSA meðferð stendur og í allt að 1 mánuð eftir að meðferð líkur. Sem stendur er óvíst hvort zanubrutinib geti minnkað verkun

hormónagetnaðarvarna og því skulu konur sem nota hormónagetnaðarvörn bæta við sæðishindrandi getnaðarvörn. Mælt er með þungunarprófi fyrir konur á barneignaraldri áður en meðferð er hafin.

Meðganga

Ekki má nota BRUKINSA á meðgöngu. Engin gögn liggja fyrir um notkun zanubrutinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort zanubrutinib eða hvarfefni þess berist í brjóstamjólki og engar forklínískar rannsóknir hafa verið gerðar. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn á brjósti. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Brukinsa stendur.

Frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi karl- eða kvendýra hjá rottum en fram komu formfræðileg frávik í sæði og fósturlát eftir hreiðrun við 300 mg/kg/dag. (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BRUKINSA hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og þróttleysi hjá nokkrum sjúklingum sem tóku BRUKINSA og hafa skal það í huga við mat á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Zanubrutinib einlyfjameðferð

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af zanubrutinib einlyfjameðferð voru sýking í efri hluta öndunarvegars[§] (36%), marblettir[§] (32%), blæðing/margúll[§] (30%), daufkýrningafæð[§] (30%), stoðkerfisverkir[§] (27%), útbrot[§] (25%), lungnabólga[§] (24%), niðurgangur (21%) og hósti[§] (21%) (Tafla 3).

Algengustu 3. stigs aukaverkanir eða hærri ($>3\%$) af zanubrutinib einlyfjameðferð voru daufkýrningafæð[§] (21%), lungnabólga[§] (14%), háprýstingur[§] (8%), blóðflagnafæð[§] (6%), blóðleysi (6%) og blæðing/margúll[§] (4%).

Af þeim 1550 sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi, hættu 4,8% meðferð vegna aukaverkana. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var lungnabólga[§] (2,6%). Aukaverkun sem leiddi til skammtalækkunar kom fram hjá 5,0% sjúklinga.

Zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi voru blóðflagnafæð[§] (37%), daufkýrningafæð[§] (31%) og þreyta[§] (27%) (Tafla 4).

Algengustu 3. stigs aukaverkanir eða hærri ($>3\%$) af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi voru daufkýrningafæð[§] (25%), blóðflagnafæð[§] (16%), lungnabólga[§] (15%) og blóðleysi (5%).

Af sjúklingunum 143 sem fengu zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi hættu 4,9% sjúklinganna á meðferð vegna aukaverkana. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt var lungnabólga[§] (4,2%). Aukaverkanir sem leiddu til minnkunar skammta komu fyrir hjá 7,0% sjúklinga.

Fækkun blóðflagna[†] (samkvæmt rannsóknaniðurstöðum) kom fyrir hjá 65% (öll stig) og 12% (stig 3 og 4) sjúklinga sem fengu zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi samanborið við 43% (öll stig) og 11% (stig 3 og 4) sjúklinga sem fengu obinutuzumab. Fækkun blóðflagna af öllum stigum var tilkynnt hjá 39% og af stigi 3 og 4 hjá 7,8% sjúklinga sem fengu zanubrutinib einlyfjameðferð.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisupplýsingar eru byggðar á samanteknum gögnum frá 1550 sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum, þar með talið sjúklinga með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (N = 938), Waldenström risaglóbúlindreyri (N = 249), möttulfrumueitlaæxli (N = 140), randbeltiseitlaæxli (N = 93), eitilfrumuæxli með hnútameingerð (N = 59) og aðrar tegundir illkynja sjúkdóma í B-frumum (N = 71), sem fengu meðferð með BRUKINSA í klínískum rannsóknum þar sem miðgildi tíma útsetningar var 34,41 mánuður.

Öryggisupplýsingar um zanubrutinib í samsettri meðferð með obinutuzumabi eru byggðar á gögnum úr ROSEWOOD rannsókn frá 143 sjúklingum með FL sem fengu BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi og var miðgildi tímalengdar útsetningar 12,35 mánuðir.

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem hlutu meðferð með BRUKINSA sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með obinutuzumabi við illkynja sjúkdómum í B-frumum eru skráðar í töflu 3 og töflu 4, eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir af zanubrutinib einlyfjameðferð sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum á sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum (n=1.550)

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Öll stig*(%)	3. stig eða hærra (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar [§]	Mjög algengar (36)	2
	Lungnabólga ^{§#}	Mjög algengar (24)	14
	Lungnabólga	Mjög algengar (15)	8
	Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Algengar (5)	<1
	Þvagfærasýking	Mjög algengar (14)	2
	Berkjubólga	Algengar (4)	<1
	Endurvirkjun lifrabólgu B	Sjaldgæfar (<1)	<1
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð [§]	Mjög algengar (30)	21
	Daufkyrningafæð með hita	Algengar (2)	2
	Blóðflagnafæð [§]	Mjög algengar (18)	6
	Blóðleysi [§]	Mjög algengar (16)	6
Efnaskipti og næring	Heilkenni æxlisfrumurofs (tumour lysis syndrome) ^{§#}	Sjaldgæfar (<1)	<1
Taugakerfi	Sundl [§]	Mjög algengar (12)	<1
Hjarta	Gáttatif og -flókt	Algengar (5)	2
Æðar	Marblettir [§]	Mjög algengar (32)	<1
	Mar	Mjög algengar (20)	0
	Depilblæðing	Algengar (7)	<1
	Purpuri	Algengar (5)	<1
	Flekkblæðing	Algengar (3)	<1
	Blæðing/margúll ^{§ #}	Mjög algengar (30)	3
	Blóðmiga	Mjög algengar (11)	<1
	Blóðnasir	Algengar (8)	<1
	Blæðing í meltingarvegi	Sjaldgæfar (<1)	<1

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti	Öll stig*(%)	3. stig eða hærra (%)
	Háþrýstingur	Mjög algengar (17)	8
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti [§]	Mjög algengar (21)	<1
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (21)	2
	Hægðatregða	Mjög algengar (14)	<1
Húð og undirhúð	Útbrot [§]	Mjög algengar (25)	<1
	Kláði	Algengar (8)	<1
	Útbreidd skinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Sársauki í stoðkerfi [§]	Mjög algengar (27)	2
	Liðverkir	Mjög algengar (15)	<1
	Bakverkir	Mjög algengar (12)	<1
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta [§]	Mjög algengar (18)	1
	Þreyta	Mjög algengar (14)	1
	Þróttleysi	Algengar (4)	<1
	Þjúgur í útlimum	Algengar (9)	<1
Rannsóknarniðurstöður	Lækkaður fjöldi daufkyrninga ^{†±}	Mjög algengar (52)	22
	Lækkað blóðflagnatal ^{†±}	Mjög algengar (39)	8
	Lækkun blóðrauða ^{†±}	Mjög algengar (26)	4

* Stigun er í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (NCI CTCAE) útgáfu 4.03.

[†] Byggt á niðurstöðum rannsóknarstofu

[‡] Hlutfall byggir á fjölda sjúklinga sem voru með metið grunnildi og einu sinni eftir grunnildi.

[§] Inniheldur mörg heiti yfir aukaverkanir

Inniheldur banvæn tilvik.

Tafla 4: Aukaverkanir af samsettri meðferð með zanubrutinibi og obinutuzumabi sem tilkynntar voru í ROSEWOOD rannsókninni (BGB-3111-212) hjá sjúklingum með hnútótt eitilfrumuæxli (n=143)

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti		
		Öll stig* (%)	Stig ≥3 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarveg [§]	Mjög algengar (14)	<1
	Lungnabólga ^{§#}	Mjög algengar (20)	15
	Lungnabólga	Mjög algengar (13)	11
	Sýking í neðri hluta öndunarveg [§]	Algengar (4)	<1
	Þvagfærasýking [§]	Algengar (10)	2
	Berkjubólga	Algengar (2)	0
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð [§]	Mjög algengar (37)	16
	Daufkyrningafæð [§]	Mjög algengar (31)	25
	Blóðleysi [§]	Mjög algengar (12)	5
Taugakerfi	Sundl [§]	Algengar (4)	0
Hjarta	Gáttatif og gáttaflókt [§]	Algengar (3)	1
Æðar	Blæðing/margúll [§]	Mjög algengar (16)	<1
	Blóðnasir	Algengar (5)	0
	Blóðmiga	Algengar (<1)	0
	Marblettir [§]	Mjög algengar (15)	0
	Mar	Mjög algengar (8)	0
	Punktblæðingar	Algengar (6)	0

MedDRA flokkun eftir líffærum	MedDRA-heiti		
		Öll stig* (%)	Stig ≥3 (%)
	Purpuri	Algengar (2)	0
	Flekkblæðingar	Algengar (1)	0
	Háprýstingur [§]	Algengar (4)	<1
	Hósti [§]	Mjög algengar (13)	0
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar (19)	3
	Hægðatregða	Mjög algengar (13)	0
Húð og undirhúð	Útbrot [§]	Mjög algengar (10)	0
	Kláði	Algengar (7)	0
	Útbreidd skinnflagningsbólga	Tíðni ekki þekkt	Ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Stoðkerfisverkir [§]	Mjög algengar (18)	2
	Bakverkir	Mjög algengar (11)	<1
	Liðverkir	Algengar (4)	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta [§]	Mjög algengar (27)	1
	Þreyta	Mjög algengar (15)	0
	Þróttleysi	Algengar (12)	<1
	Útlimabjúgur	Algengar (2)	0
Rannsóknaniðurstöður ^{†±}	Lækkað blóðflagnatal ^{†±}	Mjög algengar (65)	12
	Lækkaður fjöldi dauðfyrninga ^{†±}	Mjög algengar (48)	18
	Lækkun blóðrauða ^{†±}	Mjög algengar (31)	<1

* Stigun aukaverkana var samkvæmt NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) viðmiðum útgáfu 5.0.

[†] Byggt á mælingum rannsóknarstofu.

[§] Felur í sér mörg heiti yfir aukaverkanir.

Felur í sér banvæn tilvik.

[±] Hundraðshlutföll eru byggð á þeim fjölda sjúklinga þar sem bæði upphafsgildi og að minnsta kosti eitt síðara gildi lágu fyrir.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af þeim 1550 sjúklingum sem fengu BRUKINSA einlyfjameðferð, voru 61,3% 65 ára eða eldri. Nýgengi aukaverkana af 3. stigi eða hærra var örlítið algengari hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi (69,6% af sjúklingum ≥65 ára borið saman við 62,7% af sjúklingum <65 ára). Enginn klínískt mikilvægur munur á öryggi var á milli sjúklinga ≥65 ára og þeirra sem voru yngri.

Af sjúklingunum 143 sem fengu BRUKINSA í samsettri meðferð með obinutuzumabi, voru 42,0% 65 ára eða eldri. Tíðni aukaverkana á stigi 3 eða hærra var dálítið hærri hjá öldruðum sjúklingum sem fengu meðferð með zanubrutinibi í samsettri meðferð með obinutuzumabi (70,0% sjúklinga ≥65 ára samanborið við 62,7% sjúklinga <65 ára). Enginn klínískt mikilvægur munur var á öryggi milli sjúklinga ≥65 ára og þeirra sem voru yngri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki er til neitt sérstakt mótefni við BRUKINSA. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem taka of stóran skammt og veita þeim viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BTK-hemlar, ATC flokkur: L01EL03.

Verkunarháttur

Zanubrutinib er hemill Bruton týrósin kínasa (BTK). Zanubrutinib myndar samgilt tengi við cystín-leifar á virkniseti BTK sem leiðir til hömlunar á BTK virkni. BTK er boðsameind (signalling molecule) B-frumu mótefnavaka viðtaka (BCR) og ferlum cytokín viðtaka. Í B-frumum, virkja BTK-boð ferla sem nauðsynlegir eru fyrir útbreiðslu, flutning, efnasvörun og viðloðun B-frumna.

Lyfhrif

Binding BTK í útlægum einkjarna blóðfrumum (peripheral blood mononuclear cells) og vefjasýnum eitla

Miðgildi jafnvægis BTK bindingar í útlægum einkjarna blóðfrumum var viðhaldið 100% í yfir 24 klukkustundir við heildardagskammt 320 mg hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma í B-frumum. Miðgildi jafnvægis BTK bindingar í eitlum var 94% til 100% eftir ráðlagðan skammt.

Áhrif á QT/QTc bilið og raflifeðlisfræði hjartans

Í ráðlögðum skömmtum (320 mg einu sinni á dag eða 160 mg tvisvar á dag) voru engin klínísk mikilvæg áhrif á QTc bilið. Við stakan skammt sem var 1,5 sinnum hámarks ráðlagður skammtur (480 mg), lengdi zanubrutinib ekki QT bilið að neinu klínískt mikilvægu marki (þ.e., ≥ 10 msek).

Verkun og öryggi

Sjúklingar með Waldenström risaglóbulíndreyri (WM)

Öryggi og verkun BRUKINSA í meðferð við Waldenström risaglóbulíndreyra var metið í slembiráðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn þar sem zanubrutinib og ibrutinib voru borin saman (ASPEN rannsókn, BGB-3111-302) hjá sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið BTK hemil. Sjúklingar sem uppfylltu skilyrði voru að minnsta kosti 18 ára, með klíniska og skýra vefjafræðilega greiningu á Waldenström risaglóbulíndreyra sem var endurkominn/þrálátur eða höfðu ekki fengið meðferð áður þegar meðferðarlæknir mat þá óhæfa í staðlaða krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar þurftu að uppfylla að minnsta kosti eitt viðmið til meðferðar samkvæmt alþjóðlegu viðmiðum samkomulagsnefndar um Waldenström risaglóbulíndreyra (Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM)) og vera með mælanlegan sjúkdóm, eins og skilgreint er út frá IgM gildi í sermi $>0,5$ g/dl. Sjúklingar með MYD88 stökkbreytingu (MYD88^{MUT}) var úthlutað í hóp 1 (N=201) og var slembiráðað 1:1 til að fá annaðhvort 160 mg af zanubrutinibi tvisvar á dag (armur A) eða 420 mg af ibrutinibi einu sinni á dag (armur B) þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif greindust. Einstaklingar sem greindust með MYD88 villigerð (MYD88^{WT}) með

raðgreiningu (áætlað að vera til staðar hjá u.þ.b. 10% þátttakenda), voru skráðir í hóp 2 (N=28) og fengu zanubrutinib 160 mg tvisvar sinnum á dag í þriðja rannsóknararmi sem ekki var slembiraðað (armur C).

Í hópi 1 (MYD88^{MUT}) var miðgildi aldurs 70 ár (á bilinu 38 til 90 ár), þar sem 71% fengu meðferð með ibrutinibi og 60% sjúklinga sem fengu meðferð með zanubrutinibi voru >65 ára. 33% sjúklinga í zanubrutinib arminum og 22% í ibrutinib arminum voru >75 ára. 67% voru karlkyns og 91% voru hvít. Við upphaf rannsóknarinnar voru 44% sjúklinga í ibrutinib armunum og 46% sjúklinga í zabrutinub arminum með hátt skor á alþjóðlega stigakerfinu (International Prognostic Scoring System). Hundrað og sextíu og fjórir sjúklingar höfðu fengið endurkominn/þrálátan sjúkdóm; miðgildi fjölda fyrri meðferða var 1 (á bilinu 1 til 8).

Aðalútkomumæling verkunar var tíðni heildarsvörunar (CR) eða mjög góðrar hlutasvörunar (VGPR) metið af óháðri matsnefnd þar sem aðlögun svörunarviðmiðana voru uppfærð á sjötta IWWM. Aukaendapunktur fyrir hóp 1 voru m.a. mikil svörunartíðni (MRR), tímabil svörunar, tíðni CR eða VGPR ákvörðuð af rannsakanda og lifun án versunar sjúkdóms (PFS).

Prófun fyrir yfirburðum aðalendapunktsins varðandi tíðni VGPR eða CR krafðist prófana hjá greiningarhópnum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm áður en prófað var í meðferðarhópnum. Miðgildi eftirfylgni var 19,4 mánuðir. Hjá sjúklingum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm náðu 19,8% og 28,9% VGPR eða CR í ibrutinib og zanubrutinib hópnum, í sömu röð. Aðalendapunktur verkunar var ekki marktækur í greiningarhópnum með endurkominn/þrálátan sjúkdóm (tvíhliða p=0,1160). Í töflu 5 er tekin saman svörun samkvæmt óháðu matsnefndinni fyrir greiningarhópna með endurkominn/þrálátan sjúkdóm og meðferðarhópinn. Svörun kom fram með zanubrutinibi hjá öllum undirhópum, þ.m.t. MYD88^{WT} sjúklingum (hópur 2) sem voru með VGPR eða CR tíðni 26,9% og MRR sem nam 50%.

Tafla 5: Aðalgreining óháðrar matsnefndar á sjúkdómssvörun (ASPEN rannsókn)

Svörunarflokkur	Endurkominn/þrálátur sjúkdómur		Meðferðarþýði	
	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=99	Zanubrutinib N=102
Miðgildi eftirfylgni, mánuðir (bil)	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 eða CR tíðni, 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)
Áhættumunur (%) ^b	10,7		10,2	
95% CI ^a	(-2,5; 23,9)		(-1,5; 22,0)	
p-gildi ^c	0,1160			
MRR (PR eða betra), 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)
Áhættumunur (%) ^b	-3,5		-0,5	
95% CI	(-16,0; 9,0)		(-12,2; 11,1)	
Tímabil meiriháttar svörunar				
Tíðni án tilvika eftir, % (95% CI) ^d	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)
18 mánuði				

Prósenthlutfall er miðað við N.

^a Tvíhliða Clopper-Pearson 95% öryggisbil.

^b Algengur áhættumunur byggt á Mantel Haenszel aðferð með 95% öryggisbil (CI) reiknað með venjulegri nálgun og staðlaðri Sato villu lagskipt eftir lagskiptisþáttum samkvæmt IRT (skiptingar CXCR4 WT og UNK eru sameinaðar) og aldurshóp (<65 og >65). Ibrutinib er viðmiðunarhópurinn.

^c Byggt á CMH-prófi lagskipt eftir lagskiptisþáttum samkvæmt IRT (skiptingar CXCR4 WT og UNK eru sameinaðar) og aldurshóp (<65 og >65)

^d Tíðni án tilvika er metin með Kaplan-Meier aðferð með 95% öryggisbil (CI) sem eru metin með því að nota Greenwood aðferð.

Samkvæmt uppfærðri áfangagreiningu var tíðni lifunar án versnunar sjúkdóms án tilvika, samkvæmt mati rannsakanda 77,6% á móti 84,9% eftir 30 mánuði (ibrutinib á móti zanubrutinib), með áætlað heildaráhættuhlutfall 0,734 (95% CI: 0,380; 1,415).

Sjúklingar með randbeltiseitilæxli (Marginal Zone Lymphoma, MZL)

Verkun zanubrutinibs var metin í 2. stigs opinni, fjölsetra, eins arms rannsókn hjá 68 sjúklingum með randbeltiseitilæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð með mótefni sem beinist gegn CD20 (MAGNOLIA rannsókn, BGB-3111-214). Tuttugu og sex (38,2%) sjúklingar voru með randbeltiseitilæxli utan eitla, 26 (38,2%) voru með randbeltiseitilæxli innan eitla, 12 (17,6%) voru með miltisrandbeltiseitilæxli og hjá 4 sjúklingum (6%) var undirtegund óþekkt. Zanubrutinib var gefið til inntöku í 160 mg skömmtum tvisvar á dag fram að versnun sjúkdóms eða þar til óásættanleg eituráhrif komu fram. Miðgildi aldurs sjúklinga var 70 ár (á bilinu: 37 til 95), og 53% voru karlar. Miðgildi tíma frá fyrstu greiningu var 61,5 mánuðir (á bilinu: 2,0 til 353,6). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 2 (á bilinu: 1 til 6), og 27,9% sjúklinga fengu 3 eða fleiri altækar meðferðir; 98,5% (n=67) sjúklinga höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð byggða á rituximab og 85,3% (n=58) sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með alkýlerandi lyfjum; 5,9% sjúklinga (n=4) höfðu áður fengið stofnfrumuígræðslu. Sextíu og þrír (92,6%) sjúklingar höfðu ECOG-gildi fyrir frammistöðu 0 eða 1 í upphafi rannsóknar. Tuttugu og tveir (32,4%) sjúklingar voru með þrálátan sjúkdóm við upphaf rannsóknarinnar. Æxlissvörun var metin samkvæmt 2014 Lugano flokkunarkerfinu og aðalendapunktur verkunar var alhliða svörunarhlutfall eins og það var metið af óháðri matsnefnd (Independent Review Committee, IRC) (Tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður fyrir verkun hjá sjúklingum með randbeltiseitilæxli samkvæmt óháðri matsnefnd (IRC) (MAGNOLIA rannsókn)

	Rannsókn BGB-3111-214 (N=66) ^a
Heildar svörunartíðni (ORR) (95% CI)	68% (55,6,79,1)
CR	26%
PR	42%
Miðgildi DoR í mánuðum (95% CI)	NE (25,0, NE)
DOR tíðni án tilvika ^b eftir 24 mánuði, % (95% CI)	72,9 (54,4, 84,9)
Miðgildi eftirfylgni í rannsókninni, í mánuðum (lág., há.)	28,04 (1,64, 32,89)

a Hjá tveimur sjúklingum í BGB-3111-214 var ekki hægt að meta virkni vegna miðlægrar staðfestingar á umbreytingu randbeltisæxlis yfir í dreift B-stórfrumueitilæxli.

b Tíðni án tilvika var metin með Kaplan-Meier aðferð með 95% CI áætluðu með notkun Greenwood aðferð.

ORR: heildar svörunartíðni, (overall response rate), CR: fullkomin svörun (complete response), PR: hlutasvörun (partial response), DoR: tímalengd svörunar (duration of response), CI: öryggisbil (confidence interval), NE: ekki hægt að meta (not estimable)

Í BGB-3111-214, var miðgildi tímans fram að svörun 2,79 mánuðir (á bilinu: 1,7 til 11,1 mánuður). Eftir eftirfylgni í að miðgildi 28,04 mánuði (á bilinu: 1,64 til 32,89 mánuðir), hafði miðgildi tímalengdar svörunar (DOR) sem metin var af IRC ekki náðst (95% CI 25,0 mánuðir til NE), og alls 72,9% þeirra sem sýndu svörun (95% CI 5,4 til 84,9) voru metnir sem án tilvika 24 mánuðum eftir upphaflega svörun.

Heildar svörunartíðni var svipuð fyrir undirtegundirnar þrjár af randbeltisæxli (utan eitla, innan eitla og í milta).

Sjúklingar með langvinnt eitilfrumuhvítblæði (CLL)

Verkun BRUKINSA hjá sjúklingum með CLL var metið í tveimur slembiröðuðum samanburðarrannsóknunum.

SEQUOIA rannsókn (BGB-3111-304): Alþjóðlega 3. stigs, opin, slembiröðuð rannsókn á Zanubrutinib í samanburði við bendamustin ásamt rituximabi (BR) hjá sjúklingum með ómeðhöndlað CLL

SEQUOIA rannsókn (BGB-3111-304) er slembiröðuð fjölsetra, opin, 3. stigs rannsókn með virkum samanburði á zanubrutinib einlyfjameðferð og bendamustin ásamt rituximabi hjá 479 sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL án 17p brottfalls (del(17p)) (meðferðararmur A og B; þýði 1). Meðferðararmur C (þýði 2) er fjölsetra rannsókn með eins arms meðferð með zanubrutinib einlyfjameðferð hjá 110 sjúklingum með áður ómeðhöndlað CLL með miðlægt staðfest del(17p).

Bæði rannsóknarþýðin tóku til sjúklinga á aldrinum 65 ára og eldri sem og sjúklinga á aldrinum 18 til 65 ára sem voru ekki hæfir til meðferðar með krabbameinslyfjum með fludarabini, sýklófosfamíði og rituximabi (FCR).

Lýðfræðileg og grunngildiseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararms A (zanubrutinib) og arms B (BR) í þýði 1. Í báðum hópum var miðgildi aldurs 70,0 ár, með aðeins herra hlutfall sjúklinga ≥ 75 ára (26,1%) í meðferðararmi A samanborið við meðferðararm B (22,3%) og aðeins lægra hlutfall sjúklinga 65-75 ára (55,2%) í meðferðararmi A samanborið við meðferðararm B (58,4%). Í þýði 1 voru 92,7% sjúklinga með ECOG-gildi fyrir frammistöðustöðu 0 eða 1 í upphafi (93,7% í þýði A og 91,6% í þýði B). Í hópi 2 (meðferðararmi C zanubrutinib) höfðu 87,3% sjúklinga ECOG-gildi fyrir frammistöðustöðu 0 eða 1 í upphafi.

Lýðfræðileg og grunngildiseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararms A (zanubrutinib) í þýði 1 og meðferðararms C (zanubrutinib) í þýði 2.

Í þýði 1 var slembiröðun lagskipt eftir aldri (< 65 ára á móti ≥ 65 ára), Binet-stig (C á móti A eða B), IGHV (immunoglobulin variable region heavy chain) stökkbreytingar (stökkbreytt á móti óstökkbreyttu) og landfræðilegu svæði (Norður-Ameríka samanborið við Evrópu samanborið við Asíu- og Kyrrahafsvæðið). Alls var 479 sjúklingum slembiraðað samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (intent-to-treat [ITT] analysis set), 241 í samfellda einlyfjameðferð með zanubrutinib og 238 í 6 meðferðarlotur með bendamustini og rituximabi (BR).

Í þýði 1 fengu sjúklingar í zanubrutinib meðferðararmi A 160 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Í meðferðararmi B fengu sjúklingar 90 mg/m²/dag skammt af bendamustini á fyrstu 2 dögum hvar lotu í 6 lotur og 375 mg/m² skammt af rituximabi í lotu 1 og 500 mg/m² skammt af rituximabi í lotum 2 til 6. Hver meðferðarlota samanstóð af um það bil 28 dögum. Í þýði 2 (meðferðararmur C) fengu sjúklingar zanubrutinib 160 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram.

Fyrir hóp 1 var aðalendapunkturinn lifun án versunar sjúkdóms (PFS), metin af óháðri matsnefnd (IRC). Aukaendapunktur voru meðal annars heildarsvörunartíðni byggt á IRC mati.

Í þýði 1 var miðgildi eftirfylgni eftir PFS 25,0 mánuðir (bil: 0,0 til 41,4). Hlutfall PFS eftir 24 mánuði var 85,5% (95% CI: 80,1, 89,6) fyrir zanubrutinib og 69,5% (95% CI: 62,4, 75,5) fyrir BR. Í þýði 2 var miðgildi eftirfylgni eftir PFS 27,9 mánuðir (bil: 1,0 til 38,8) og hlutfall PFS eftir 24 mánuði 88,9% (95% CI: 81,3, 93,6). Heildarsvörunarhlutfall (ORR) metið af óháðri matsnefnd (IRC) í þýði 2 var 90,0% (95% CI: 82,8, 94,9). Miðgildi tíma að hlutasvörun (partial response) eða lengri metin af IRC var 2,89 mánuðir (bil: 1,8, 14,2) og 2,86 mánuðir (bil: 1,9, 13,9) í zanubrutinib hópi hjá þýði 1 og þýði 2, í talið í sömu röð.

Niðurstöður fyrir verkun fyrir þýði 1 eru sýndar í töflu 7. Kaplan-Meier ferlar fyrir PFS fyrir báða meðferðararma í þýði 1 eru sýndir á mynd 1.

Tafla 7: Niðurstöður fyrir verkun í SEQUOIA rannsókninni

	Þýði 1* sjúlingar án Del(17p)	
Endapunktur	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustin + Rituximab (N=238)
Lifun án versunar sjúkdóms (PFS) [†]		
Fjöldi atvika, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Versnun sjúkdóms, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Andlát, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Miðgildi (95% CI), mánaða ^a	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)
Hættuhlutfall (95% CI) ^b	0,42 (0,28; 0,63)	
P gildi ^c	<0.0001	
Heildarsvörunartíðini [†] % (95% CI)	94,6% (91,0; 97,1)	85,3% (80,1; 89,5)

Heildarsvörunartíðini: CR+CRi+nPR+PR+PR+L, CR: heildarsvörun, CRi: heildarsvörun án fullkomins bata blóðmyndunar, nPR: hlutsvörun með tilliti til eitla, PR: hlutasvörun, PRL: hlutasvörun með eitilfrumuæxli, CI: öryggisbil, NE: ekki hægt að meta, miðgildi eftirfylgnistíma fyrir PFS var 25,0 mánuðir (95% CI: 24.6, 25.2).

* ITT samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu

[†] Metið af óháðri matsnefnd (IRC).

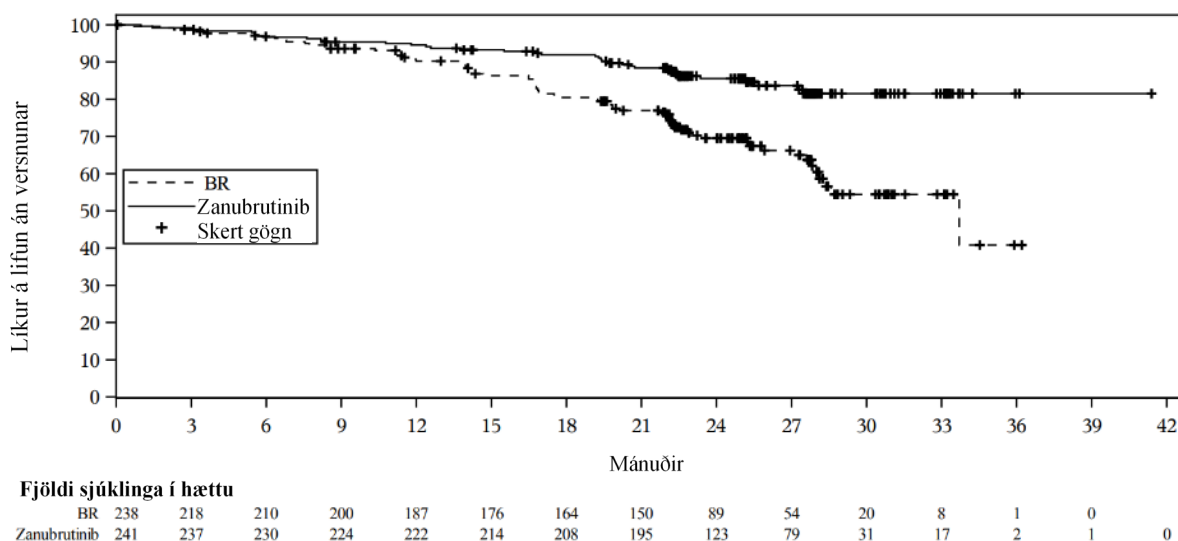
^a Samkvæmt Kaplan-Meier mati.

^b Byggt á lagskiptu Cox-aðhvarfslíkani með bendamustin + rituximab sem viðmiðunarhóp.

^c Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

Uppfærð sérgreining með 33,5 mánaða miðgildi eftirfylgni fyrir PFS, mat rannsóknaraðilinn að PFS væri áfram í samræmi við frumgreiningu með 0,33 hærra hættuhlutfall (HR) (95% CI: 0,22 til 0,48, lýsandi P<0,0001) í zanubrutinib meðferðarminum en í BR meðferðarminum. Miðgildi PFS var ekki náð í zanubrutinib meðferðarminum og var 39,2 mánuðir fyrir BR meðferðarminum. Að 36 mánuðum liðnum eftir slembiröðun voru 83,6% af sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með zanubrutinib og 55,1% með BR metnir án sjúkdómsversunar og lifandi. Miðgildi heildarlifunar (OS) náðist ekki í báðum meðferðarörmunum á 35,8 mánaða eftirfylgnitíma að miðgildi, eftir 36 mánuði var hlutfall heildarlifunar (OS) metið 90,9% (95% CI: 86, til 94,0) í zanubrutinib meðferðarminum og 89,5% (95% CI: 84,2 til 93,1) í BR meðferðarminum talið í sömu röð.

Mynd 1: Kaplan-Meier ferlar fyrir PFS metið af óháðri matsnefnd í SEQUOIA rannsókninni, þýði 1 (ITT = þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu)



ALPINE rannsókn (BGB-3111-305): 3. stigs, slembiröðuð rannsókn á zanubrutinibi í samanburði við ibrutinib hjá sjúklingum með bakslag í/þrálátt (R/R) CLL

ALPINE rannsókn (BGB-3111-305) er slembiröðuð, fjölsetra, opin, 3. stigs rannsókn með virkum samanburði. Þátttakendur voru 652 sjúklingar með bakslag í CLL eða þrálátt CLL eftir að hafa fengið að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð. Sjúklingunum var slembiraðað til að fá annaðhvort 160 mg af zanubrutinibi til inntöku tvisvar á dag eða 420 mg af ibrutinibi til inntöku einu sinni á dag, haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eiturverkun kom fram.

Slembiröðun var lagskipt eftir aldri (< 65 ára á móti ≥ 65 ára), landfræðilegu svæði (Kína á móti ekki-Kína), þrálátt (já eða nei) og stöðu del(17p)/TP53 stökkbreytinga (til staðar eða fjarverandi).

Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni voru almennt í jafnvægi milli meðferðararma hjá þýðum samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) og hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum.

Hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) var miðgildi aldurs 67,0 ár í zanubrutinib meðferðararminum og 68,0 ár í ibrutinib meðferðararminum. Meirihluti sjúklinga í báðum meðferðarörmum var með ECOG PS 0 eða 1 (97,9% í zanubrutinib meðferðararminum; 96,0% í ibrutinib meðferðararminum). Svipuð lýðfræðileg gildi og grunn-gildiseinkenni voru hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum. Miðgildi fjölda fyrri altækra meðferða er 1,0 í zanubrutinib meðferðararminum (á bilinu 1 til 6) og 1,0 í ibrutinib meðferðararminum (á bilinu 1 til 8) bæði hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT analysis set) og hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum.

Sjúklingar sem áður höfðu verið meðhöndlaðir með BTK hemli voru útilokaðir frá rannsókn 305 og upplýsingar um zanubrutinib eftir fyrri meðferð með BCL 2 hemli eru takmarkaðar.

Af alls 652 sjúklingum fengu 327 einlyfjameðferð með zanubrutinibi, 325 í einlyfjameðferð með ibrutinibi. Mat á verkun er byggt á fyrirfram skilgreindri hlutagreiningu (interime analysis) á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum hjá þýði samkvæmt meðferðar-ákvörðunar greiningu (ITT þýðinu). Af þeim var 207 slembiraðað í zanubrutinib einlyfjameðferð, 208 í ibrutinib einlyfjameðferð. Niðurstöður fyrir verkun koma fram í töflu 8.

Aðalendapunkturinn var heildarsvörunartíðni (ORR, skilgreint sem hlutasvörun eða betra). Heildarsvörunarhlutfall (ORR) við fyrirfram skilgreinda milligreiningu hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum sýndi zanubrutinib jafngildi (1-hliða $p < 0,0001$) og yfirburði (2-hliða $p = 0,0006$) miðað við ibrutinib í aðalendapunkti rannsóknaráætlunar ORR, samkvæmt mati rannsakanda. Svörun eins og hún var ákvörðuð af IRC sýndi einnig jafngildi zanubrutinib miðað við ibrutinib (1-hliða $p < 0,0001$). Við lokagreiningu ORR, sýndi mat rannsakandi á ORR áfram hærra (79,5% á móti 71,1%) í zanubrutinib meðferðararminum samanborið við ibrutinib meðferðararminn (lýsandi $p = 0,0133$); ORR ákvarðað af IRC var einnig marktækt hærra í zanubrutinib meðferðararminum samanborið við ibrutinib meðferðararminn, sem sýnir yfirburði (80,4% á móti 72,9%, í sömu röð; tvíhliða $p = 0,0264$).

Tafla 8: Niðurstöður fyrir verkun í ALPINE rannsókninni (Fyrirfram skilgreind milligreining á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum metið af rannsakanda (aðalendapunktur skilgreindur í rannsóknaráætlun) og IRC mat

	Metið af rannsakanda (aðalendapunktur skilgreindur í rannsóknaráætlun)		Metið af IRC	
Endapunktur	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Heildar svörunartíðni [§] (ORR) (%) (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)

Svörunarhlutfall ^a (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Jafngildi ^b	1-hliða p-gildi <0,0001		1-hliða p-gildi <0,0001	
Yfirburðir ^c	2-hliða p-gildi 0,0006		2-hliða p-gildi 0,0121	
Tímalengd svörunar (DoR) ^d : Tíðni 12-mánaða án tilviks % (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)

Heildarsvörunartíðni: CR + CRi + nPR + PR, CR: heildarsvörun, CRi: heildarsvörun án fullkomins bata í blóðmyndun, nPR: hlutasvörun með tilliti til eitla, PR: hlutasvörun, CI: öryggisbil

Miðgildi tímalengdar svörunar metin af rannsóknaraðila var ekki náð í zanubrutinib meðferðarminum við hlutagreiningu, miðgildi eftirfylgni tímabils rannsóknar var 15,31 mánuðir (bil: 0,1; 23,1) í zanubrutinib meðferðarminum og 15,43 mánuðir (bil: 0,1; 26,0) í ibrutinib meðferðarminum.

[§] Prófun tilgátu um jafngildi ORR við hlutagreiningu byggir aðeins á fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum sem voru með 1-hliða marktæktarmörk við 0,005.

^a Svörunarhlutfall: áætlað hlutfall af heildar svörunartíðni í zanubrutinib meðferðarminum deilt með hlutfallinu í ibrutinib meðferðarminum.

^b Lagskipt próf miðað við 0,8558 núll svörun.

^c Lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel próf.

^d Kaplan-Meier mat.

Miðgildi tíma fram að svörun, metin af rannsakanda við hlutagreiningu á ORR hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum var 5,59 mánuðir (bil: 2,7, 14,1) í zanubrutinib meðferðarminum og 5,65 mánuðir (bil: 2,8, 16,7) í ibrutinib meðferðarminum. Samræmi var við niðurstöður sem metnar voru af IRC (5,55 mánuðir á móti 5,63 mánuðum í zanubrutinib og ibrutinib hópnum talið í sömu röð). Við lokagreiningu á ORR hjá öllum 652 slembiröðuðu sjúklingunum hélst miðgildi tíma að svörun óbreytt (5,59 mánuðir á móti 5,65 mánuðum samkvæmt mati rannsóknaraðila og 5,52 mánuðir á móti 5,62 mánuðum samkvæmt mati IRC í zanubrutinib og ibrutinib meðferðarörmunum talið í sömu röð).

Hjá sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu hjá fyrstu 415 slembiröðuðu sjúklingunum, var ORR 83,3% (95% CI 62,5, 95,3; 20 af 24 sjúklingum) metið af rannsakanda í zanubrutinib meðferðarminum og 53,8% (95% CI 33,44, 73. 14 af 26 sjúklingum) í ibrutinib meðferðarminum. Samkvæmt IRC mati var ORR 79,2% (95% CI 57,8, 92,9; 19 af 24 sjúklingum) í zanubrutinib meðferðarminum og 61,5% (95% CI 40,6, 79,8; 16 af 26 sjúklingum) í ibrutinib meðferðarminum. Við lokagreiningu ORR hjá öllum 652 slembiröðuðum sjúklingum var ORR metið af rannsakanda 86,7% (95% CI 73,2, 94,9; 39 af 45 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í zanubrutinib meðferðarminum og 56,0% (95% CI 41,3, 70,0; 28 af 50 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í ibrutinib meðferðarminum. Byggt á IRC mati var ORR 86,7% (95% CI 73,2, 94,9; 39 af 45 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í zanubrutinib meðferðarminum og 64,0% (95% CI 49,2, 77,1; 32 af 50 sjúklingum með del(17p) stökkbreytingu) í ibrutinib meðferðarminum.

Alls voru 652 sjúklingar skráðir til þátttöku á fyrirfram ákveðnum tíma við lok PFS greiningar (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022). Miðgildi PFS eftirfylgni var 28,1 mánuðir eins og rannsakandi mat hana og 30,7 mánuðir eins og IRC mat hana. Zanubrutinib sýndi yfirburði í PFS í samanburði við ibrutinib eins og bæði rannsakandi og IRC mátu það. Niður stöður verkunar fyrir PFS eru gefnar í töflu 9, og Kaplan Meyer graf fyrir PFS eins og það er metið af IRC kemur fram í mynd 2.

Tafla 9: Niðurstöður verkunar í ALPINE rannsókninni (fyrirfram ákveðin PFS lokagreining á öllum 652 slembiröðuðu sjúklingunum) samkvæmt mati rannsakanda og IRC (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022)

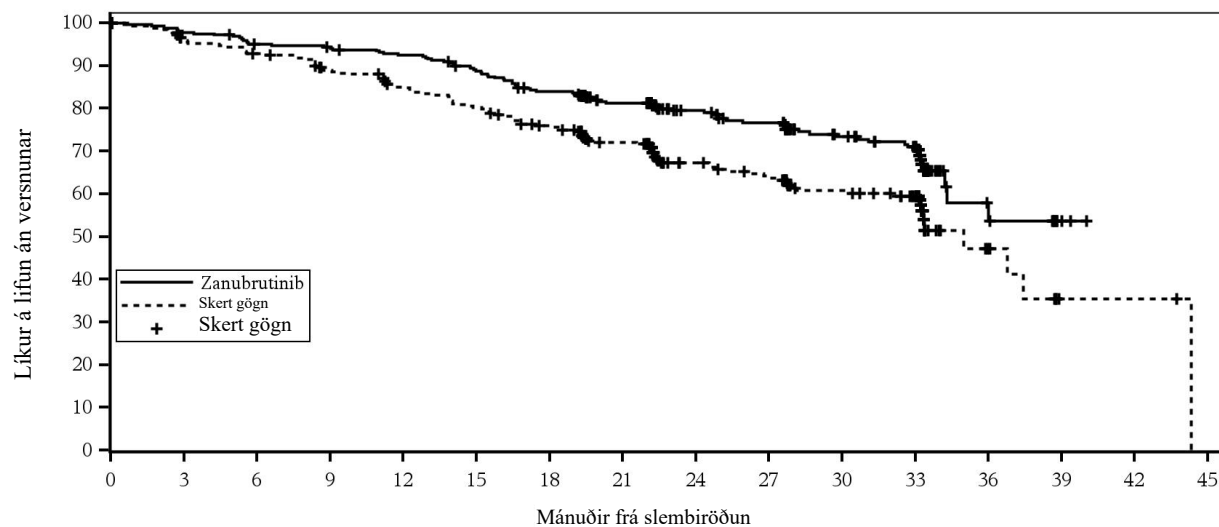
Endapunktur	Metið af rannsakanda		Metið sjálfstætt*	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Lifun án versunar				
Tilvik, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-hliða p-gildi ^b	0,0024		0,0024	

* Samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR)

^a Samkvæmt lagskiptu Cox versnunarlíkani með ibrutinib sem samanburðarhóp.

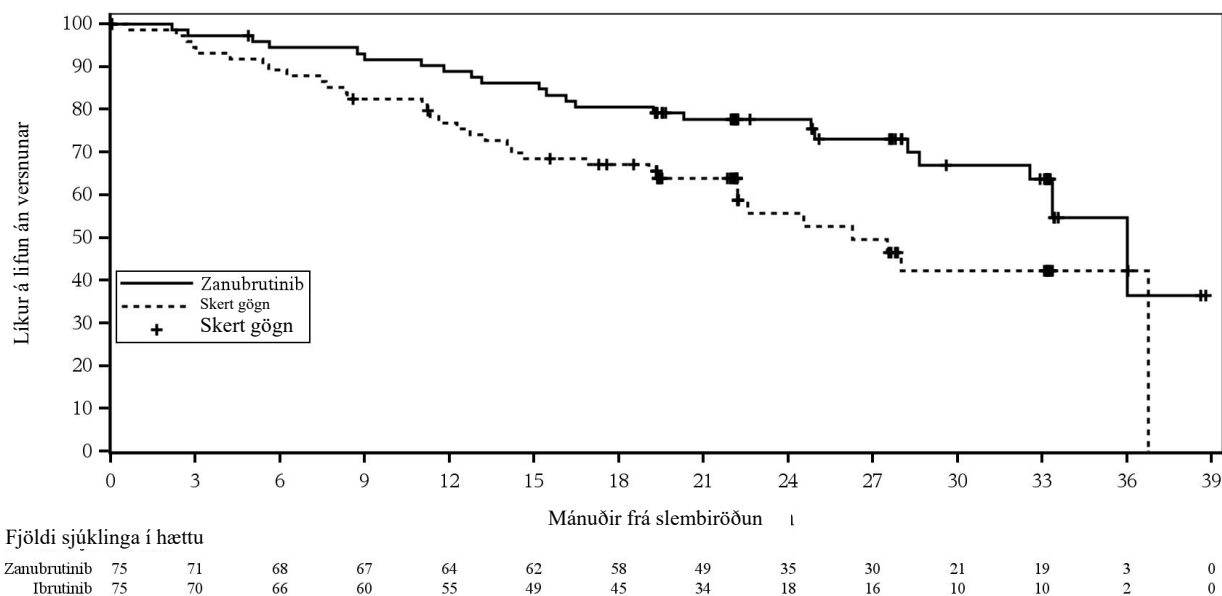
^b Samkvæmt lagskipu log-röðunarprófi.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR)



Hjá sjúklingum með del(17p)/TP53 stökkbreytingu, var áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda 0,53 (95% CI 0,31; 0,88). Samkvæmt sjálfstæðu mati var áhættumatið 0,52 (95% CI 0,30; 0,88) (mynd 3).

Mynd 3: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) fyrir sjúklinga með Del 17P or TP53 (ITT) (lokadagsetning þann 8. ágúst 2022)



Með metið miðgildi eftirfylgni 32,8 mánuðir, var miðgildi heildar lifunar ekki náð í hvorugum meðferðarminum þar sem 17% sjúklinga urðu fyrir tilviki.

Sjúklingar með hnútótt eitilfrumuæxli

Verkun samsettrar meðferðar zanubrutinibs og obinutuzumabs samanborið við obinutuzumab eitt sér var metin í ROSEWOOD rannsókninni (BGB-3111-212), 2. stigs slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn. Alls voru teknir inn 217 sjúklingar með bakslag (skilgreint sem framgangur sjúkdóms eftir að síðustu meðferð lauk) eða þrálátan sjúkdóm (skilgreint sem brestur á að ná fullkominni svörun eða hlutasvörun við síðustu meðferð), hnútótt eitilfrumuæxli á stigi 1-3a sem höfðu áður fengið að minnsta kosti tvær fyrri altækar meðferðir, þar með talið mótefni sem beinist gegn CD20 og viðeigandi samsetta meðferð byggða á alkýlerandi lyfi. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 á annaðhvort zanubrutinib 160 mg til inntöku tvisvar á dag þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram, í samsettri meðferð með obinutuzumabi 1.000 mg í bláæð (armur A) eða obinutuzumab eitt sér (armur B). Obinutuzumab var gefið á 1., 8. og 15. degi í fyrstu lotunni, síðan á 1. degi í lotum 2-6. Hver lota var 28 daga löng. Sjúklingar fengu valbundna obinutuzumab viðhaldsmeðferð, eina innrennslisgjöf í annarri hverri lotu, að hámarki 20 skammta.

Sjúklingunum sem var slembiraðað í obinutuzumab arminn var leyft að skipta yfir í samsettu meðferðina með zanubrutinibi og obinutuzumabi ef sjúkdómur versnaði eða skortur var á svörun (stöðugur sjúkdómur var skilgreiningin á bestu svörun) eftir 12 lotur.

Slembiröðun var lagskipt eftir fjölda fyrri meðferða (2 til 3 samanborið við >3), þrálátum sjúkdómi á rituximabi (já eða nei), og landfræðilegu svæði (Kína annars vegar og önnur lönd hins vegar).

Almennt jafnvægi var á milli lýðfræðilegra eiginleika og sjúkdómseiginleika í upphafi rannsóknar, á milli arms zanubrutinib samsettu meðferðarinnar og arms obinutuzumab einlyfjameðferðarinnar hjá sjúklingunum 217 sem var slembiraðað. Miðgildi aldurs var 64 ár (á bilinu: 31 til 88), 49,8% voru karlar og 64,1% voru hvítir. Flestir sjúklinganna (97,2%) höfðu ECOG frammistöðumat 0 eða 1 í upphafi.

Við skimun voru flestir sjúklinganna á Ann Arbor stigi III eða IV (179 sjúklingar [82,5%]). Áttatíu og átta sjúklingar (40,6%) voru með fyrirferðarmikinn sjúkdóm (skilgreindan sem ≥ 1 markmeið í upphafi ≥ 5 cm í þvermál). Eitt hundrað tuttugu og þrír sjúklingar (56,7%) uppfylltu GELF skilyrðin.

Miðgildi fjölda fyrri krabbameinsmeðferða var 3 meðferðir (á bilinu: 2 til 11 meðferðir). Allir 217 sjúklingarnir fengu ≥ 2 fyrri meðferðir sem fólu í sér meðferð með rituximabi (sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum) og 59 af sjúklingunum 217 (27,2%) fengu >3 fyrri meðferðir. Af sjúklingunum 217, höfðu 114 (52,5%) þrálátan sjúkdóm þrátt fyrir rituximab (skilgreint sem engin svörun eða versnun meðan á meðferð með fyrri meðferðaráætlun sem fól í sér rituximab [einlyfjameðferð eða samsett meðferð með krabbameinslyfjum], eða versnun innan 6 mánaða frá síðasta skammti af rituximabi, í innleiðslumeðferð eða viðhaldsmeðferð). Tólf (5,5%) sjúklingar fengu fyrri meðferð með obinutuzumabi.

Af alls 217 sjúklingum var 145 slembiraðað í arminn sem fékk samsetta meðferð með zanubrutinibi og 72 var slembiraðað í arminn sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð. Miðgildi eftirfylgnitíma kemur fram í töflu 10. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir zanubrutinibi var 12,4 mánuðir á lokadegi gagnasöfnunnar 31. desember 2024.

Af 72 sjúklingum sem var slembiraðað í arminn sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð skiptu 36 sjúklingar yfir í samsetta meðferð.

Aðalendapunktur verkunar var heildarsvörunartíðni (skilgreind sem hlutasvörun eða fullkomin svörun) samkvæmt óháðri matsnefnd sem notaðist við Lugano-flokkunarkerfið fyrir NHL. Aðalaukaendapunktur voru tímalengd svörunar, lifun án versnunar og heildarlifun.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 10 og mynd 4.

Tafla 10: Niðurstöður verkunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun) (ROSEWOOD rannsókn)

	Zanubrutinib + obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)	Zanubrutinib + binutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Lokadagur gagnasöfnunar	31. desember 2024		25. júní 2022	
Miðgildi eftirfylgnitíma (mánuðir)	36,83	31,52	20,21	20,40
Heildarsvörunartíðni 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 gildi ^b	0,0003		0,0012	
Fullkomin svörun	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
Hlutasvörun	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Tímalengd svörunar (DOR) (mánuðir)				
Miðgildi (95% CI) ^c	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3; NE)	14,0 (9,2; 25,1)
Lifun án versnunar (mánuðir)				
Miðgildi (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)

Heildarsvörunartíðni: fullkomin svörun + hlutasvörun

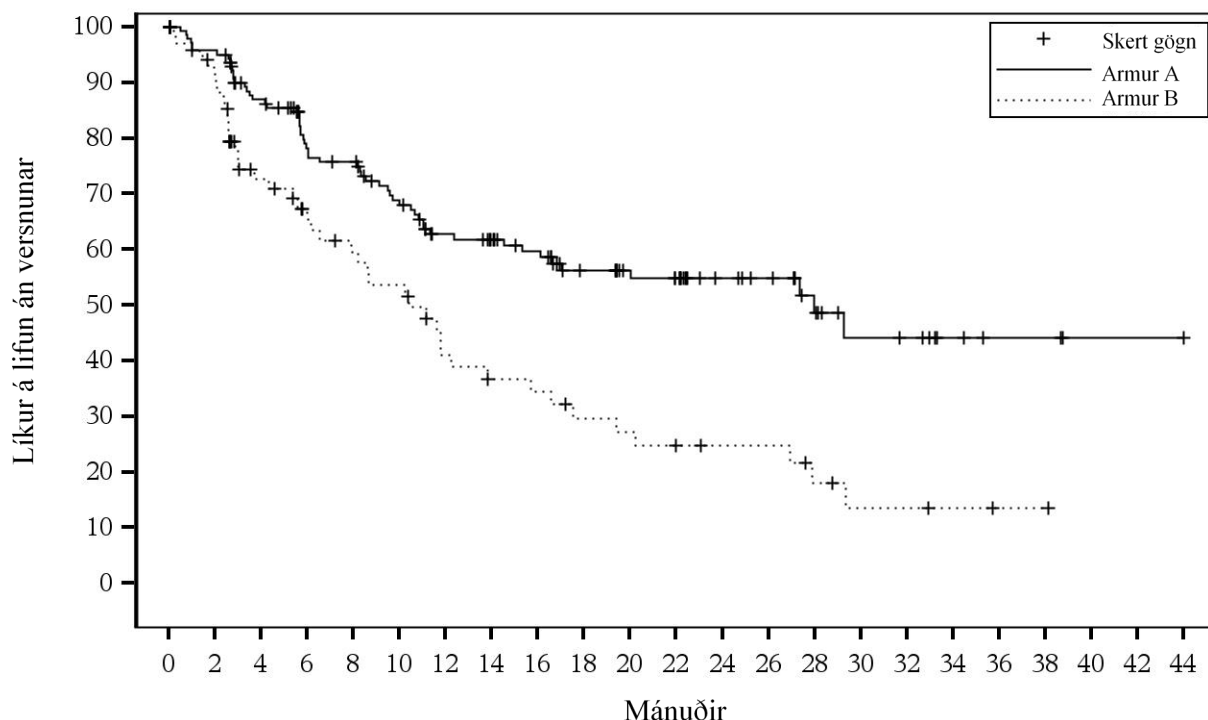
^a Metið samkvæmt Clopper-Pearson aðferð.

^b Cochran-Mantel-Haenszel aðferð lagskipt eftir því hvort sjúkdómur væri þrálátur þrátt fyrir rituximab meðferð, fjölda fyrri meðferða, og landfræðilegu svæði m.t.t. IRT.

^c Miðgildi metin skv. Kaplan-Meier aðferð; 95% öryggisbil metin með Brookmeyer og Crowley aðferð.

^d DOR tíðni metin skv. Kaplan-Meier aðferð; 95% öryggisbil metin með Greenwood jöfnu. DOR var ekki leiðrétt fyrir villu I og öryggisbilin eru nafngildi í eðli sínu.

Mynd 4: Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd (ICR) (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun (ITT))



Fjöldi sjúklinga í hættu:

Armur A	145	135	116	96	92	79	67	62	56	45	38	35	25	22	15	10	9	5	3	3	1	1	0
Armur B	72	63	42	34	30	27	19	16	15	12	11	9	8	8	5	3	3	2	1	1	0		

Armur A, zanubrutinib + obinutuzumab; Armur B, obinutuzumab

Heildarlifun

Frá og með 31. desember 2024 hafði 51 sjúklingur (35,2%) í arminum sem fékk samsetta meðferð og 33 sjúklingar (45,8%) í arminum sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð, látist. Eftir 18 mánuði var heildarlifunartíðni 84,1% (95% CI: 76,6; 89,3) í arminum sem fékk samsetta meðferð og 71,5% (95% CI: 59,0; 80,8) í arminum sem fékk obinutuzumab einlyfjameðferð. Greining á heildarlifun gæti verið ónákvæm vegna 36 sjúklinga (50,0%) sem fóru úr arminum sem fékk einlyfjameðferð með obinutuzumabi yfir í arminn sem fékk samsetta meðferð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á BRUKINSA hjá öllum undirhópum barna til meðferðar á eítílfrumukrabbameini í eítílfrumum í sermi og við meðferð á þroskuðum B-frumu æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Brukina er fáanlegt í hörðum hylkjum (80 mg) og filmuhúðuðum töflum (160 mg). Samanburðarrannsóknir á aðgengi og jafngildi bentu til þess að á fastandi maga sé C_{max} 1,2-falt hærra og AUC sé jafngilt fyrir töfluformið í samanburði við hylkisformið. Eftir neyslu matar var C_{max} 1,5 til 1,8-falt hærra og AUC 1,1 til 1,2-falt hærra fyrir töfluformið í samanburði við hylkisformið. Tengsl útsetningar og öryggis sýndu að meiri útsetning með töfluforminu leiðir ekki til frekari öryggisvandamála.

Hámarks plasmabéttni zanubrutinibs ($C_{\max}$) og svæði undir plasmabéttnitímaferlinum (AUC) eykst hlutfallslega á skammtabilinu frá 40 mg til 320 mg (0,13 til 1 sinnum ráðlagður heildardagskammtur). Það var vart við takmarkaða altæka uppsöfnun zanubrutinibs eftir endurtekna gjöf í eina viku.

Margfeldismeðaltal (%CV) AUC zanubrutinibs við daglegt jafnvægi er 2.099 (42%) ng klst/mL eftir 160 mg tvisvar á dag og 1.917 (59%) ng klst/mL eftir 320 mg einu sinni á dag. Margfeldismeðaltal (%CV) $C_{\max}$ zanubrutinibs við jafnvægi er 299 (56%) ng/ml eftir 160 mg tvisvar á dag og 533 (55%) ng/ml eftir 320 mg einu sinni á dag.

Frásög

Meðalgildi $t_{\max}$ fyrir zanubrutinib er 2 klukkustundir. Enginn klínískt marktækur munur sást fyrir AUC eða $C_{\max}$ zanubrutinibs eftir inntöku á fituríkum mat (u.þ.b. 1.000 kalóríur með 50% af heildar kalóríuminnihaldi úr fitu) hjá heilbrigðum einstaklingum.

Dreifing

Margfeldismeðaltal (%CV) dreifingarrúmmáls zanubrutinibs við jafnvægi á lokastigi (V_z/F) var 522 l (71%). Zanubrutinib er um það bil 94% bundið við plasmaprótein og hlutfall blóðs miðað við blóðvökva var 0,7-0,8.

Umbrot

Zanubrutinib er aðallega umbrotið af sýtókróm P450(CYP)3A.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) zanubrutinibs er u.þ.b. 2 til 4 klukkustundir eftir stakan 160 mg eða 320 mg skammt af zanubrutinib til inntöku. Margfeldismeðaltal (%CV) úthreinsunar eftir inntöku (CL/F) fyrir zanubrutinib á lokastigi var 128 (61%) l/klst. Eftir stakan 320 mg, geislamerktan zanubrutinib skammt hjá heilbrigðum einstaklingum, fannst u.þ.b. 87% af skammtinum í hægðum (38% óbreytt) og 8% í þvagi (innan við 1% óbreytt).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur (19 til 90 ára, meðaltal aldurs $65 \pm 12,5$) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi (N=1291).

Kyn

Kyn (872 karlar og 419 konur) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi.

Kynþáttur

Kynþáttur (964 hvítir, 237 asískir, 30 svartir og 25 flokkaðir sem annað) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi.

Líkamsþyngd

Þyngd (36 til 149 kg, meðaltal þyngdar $76,5 \pm 16,9$) hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf zanubrutinibs samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi (N=1291).

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf zanubrutinibs um nýru er minniháttar. Byggt á greiningu á lyfjahvörfum í sjúklingahópi, hafði væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun $[CrCl] \geq 30$ ml/mín. metið samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnu) engin áhrif á útsetningu zanubrutinibs. Greiningin var byggð á 362 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, 523 með vægt skerta nýrnastarfsemi, 303 með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi, 11 með verulega skerta nýrnastarfsemi og einum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Áhrif verulega skertrar nýrnastarfsems ($CrCl < 30$ ml/mín.) og skilunar á lyfjahvörf zanubrutinibs eru óþekkt.

Skert lifrastarfsemi

Heildar AUC fyrir zanubrutinib jókst um 11% hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A), um 21% hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og um 60% hjá einstaklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi. AUC fyrir óbundið zanubrutinib jókst um 23% hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A), um 43% hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B) og um 194% hjá einstaklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Marktæk fylgni kom fram á milli Child-Pugh skors, upphafsgilda albúmíns í sermi og upphafsgilda prótrómbíntíma við AUC fyrir óbundið zanubrutinib.

Rannsóknir *in vitro*

CYP ensím

Zanubrutinib er veikur örvi fyrir CYP2B6 og CYP2C8. Zanubrutinib er ekki örvi fyrir CYP1A2.

Samhliðagjöf með hvarfefnum/hemlum flutningspróteina

Líklegt er að zanubrutinib sé hvarfefni P-gp. Zanubrutinib er hvorki hvarfefni né hemill fyrir OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 eða OATP1B3.

Lyfhrifafræðilegar milliverkanir

Rannsókn *in vitro* hefur sýnt að hugsanleg lyfhrifafræðileg milliverkun zanubrutinibs og rituximabs er lítil og að zanubrutinib er ólíklegt til að hafa áhrif á mótefnaháð frumueiturhrif (ADCC) fyrir tilstilli and-CD20 mótefnis.

In vitro, *ex vivo* og dýraránnsóknir sýndu að zanubrutinib hefur engin eða óveruleg áhrif á virkjun blóðflagna, tjáningu glýkópróteins og segamyndun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturverkun

Almennar eiturverkanir zanubrutinibs til inntöku komu fram í Sprague-Dawley rottum í allt að 6 mánaða meðferð og beagle-hundum í allt að 9 mánaða meðferð.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá rottum í allt að 6 mánuði, komu fram dauðsföll tengd lyfinu við skammtinn 1000 mg/kg/dag (81 x klínískt AUC) með vefjameinafræðilegum niðurstöðum í meltingarvegi. Aðrar niðurstöður komu aðallega fram í brisi (rýrnun, trefjavefsmyndun, blæðing, og/eða bólgufrumuiferð) við skammtana ≥ 30 mg/kg/dag (3 x klínískt AUC), í húðinni kringum nef/munn/augu (bólgufrumuiferð, fleiður/sáramyndun) frá skammtinum 300 mg/kg/dag (16 x klínískt AUC) og í lunga (stórátfrumur til staðar í lungnablöðrum) við skammtinn 300 mg/kg/dag. Allar þessar niðurstöður gengu að fullu eða að hluta til til baka eftir 6 vikna bata að undanskildum niðurstöðum í brisi, sem ekki voru taldar hafa klíníska þýðingu.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá hundum í allt að 9 mánuði, komu niðurstöður tengdar lyfinu aðallega fram í meltingarvegi (mjúkar/vatnskenndar/slímugar hægðir), í húð (útbrot, roði og herslismyndun/hreistrun) og í garnahengi, kjálka og þarmatengdum eitlum og milta (eyðing eitla eða frumuát rauðkorna) við skammta frá 10 mg/kg/dag (3 x klínískt AUC) til 100 mg/kg/dag (18 x klínískt AUC). Allar þessar niðurstöður gengu að fullu eða að hluta til til baka eftir 6 vikna bata.

Krabbameinsvaldandi áhrif/eiturverkanir á erfðaeefni

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með zanubrutinibi. Zanubrutinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif á bakteríustöknbreytingar (Ames-próf), olli ekki litningaskemmdum í litningabreytingaprófi á frumum úr spendýrum (eggjastokkar kínaþamstra), og olli ekki litningaskemmdum í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Eiturverkanir á þroska og æxlun

Rannsókn á frjósemi bæði karl- og kvendýra og rannsókn á þroska fósturvísis snemma á meðgöngu var gerð í rottum við skammta zanubrutinibs til inntöku sem námu 30, 100 og 300 mg/kg/dag. Engin áhrif komu fram á frjósemi karl- og kvendýra en við hæstu prófaða skammta sáust formfræðileg frávik í sæði og aukið fósturlát eftir hreiðrun. Skammturinn 100 mg/kg/dag er u.þ.b. 13-falt hærri en meðferðarskammtur hjá mönnum.

Rannsóknir á eiturverkunum á fósturvísis- og fósturþroska voru gerðar hjá rottum og kaninum. Carfilzomib var gefið ungafullum rottum til inntöku meðan líffæramyndun fór fram í skömmtum 30, 75 og 150 mg/kg/dag. Vansköpun í hjarta (hjörtu með 2 eða 3 hólf með tíðni 0,3%-1,5%) greindust við öll skammtastig án eitrunar hjá móður. Skammturinn 30 mg/kg/dag er u.þ.b. 5-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum.

Gjöf zanubrutinibs hjá ungafullum kaninum á tímabili líffæramyndunar í skömmtum 30, 70 og 150 mg/kg/dag leiddi til fósturláts eftir hreiðrun við hæstu skammtana. Skammturinn 70 mg/kg/dag er u.þ.b. 25-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum og var tengt eiturverkun móður.

Í rannsókn á eituráhrifum á þroska fyrir og eftir got var zanubrutinib gefið rottum til inntöku í skömmtum 30, 75 og 150 mg/kg/dag frá hreiðrun og út afvenslunartíma. Afkvæmi úr hópunum sem fengu meðalstóran og stóran skammt voru með lægri líkamsþyngd fyrir afvenslun og aukaverkanir í augum greindust hjá öllum skammtahópum (t.d. drer, útstætt auga). Skammturinn 30 mg/kg/dag u.þ.b. 5-falt hærri en meðferðarútsetning hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Laktósaeinhýdrat“
Natríumkroskarmellósi
Natríumlárylsúlfat (E487)
Vatnsfrí kísilkvoða
Póvídon
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Tríasetín
Skærblátt FCF álsetlitarefni (E133)

Indígókarmín álsetlitarefni (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE glös með barnaöryggislöki úr pólýprópýleni. Hver askja inniheldur eitt glas með 60 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Írland
Sími: +353 1 566 7660
Netfang beone.ireland@beonemed.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

22 nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGUR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til þess að staðfesta enn fremur verkun og öryggi zanubrutinibs hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt randbeltiseitilæxli skal markaðsleyfishafinn leggja fram endalega rannsóknarskýrslu um verkunarrannsóknina eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Rannsókn BGB-3111-308: hnattræn, fjölsetra, 3. stigs, opin, slembiröðuð rannsókn á zanubrutinibi ásamt rituximabi samanborið við lenalidomid ásamt rituximabi hjá sjúklingum með endurkomið/þrálátt randbeltiseitilæxli (NCT05100862).	Fyrir fjórða ársfjórðung 2028

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA HYLKIS****1. HEITI LYFS**

BRUKINSA 80 mg hörð hylki
zanubrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af zanubrutinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki
120 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Írland
Sími: +353 1 566 7660
Netfang beone.ireland@beonemed.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

BRUKINSA

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS HYLKIS****1. HEITI LYFS**

BRUKINSA 80 mg hörð hylki
zanubrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af zanubrutinibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki
120 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA TÖFLU****1. HEITI LYFS**

BRUKINSA 160 mg filmuhúðaðar töflur
zanubrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af zanubrutinibi

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BeOne Medicines Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Írland
Sími: +353 1 566 7660
Netfang beone.ireland@beonemed.com

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

BRUKINSA

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS TÖFLU****1. HEITI LYFS**

BRUKINSA160 filmuhúðaðar töflur
zanubrutinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af zanubrutinibi

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1576/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

BRUKINSA 80 mg hörð hylki zanubrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BRUKINSA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BRUKINSA
3. Hvernig nota á BRUKINSA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BRUKINSA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BRUKINSA og við hverju það er notað

BRUKINSA er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið zanubrutinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast prótein kínasahemlar. Lyfið verkar með því að hamla Bruton týrósín kínasa, sem er prótein í líkamanum sem hjálpar krabbameinsfrumum að vaxa og lifa. Með því að hindra þetta prótein lækkar BRUKINSA fjölda krabbameinsfrumna og hægir á versnun krabbameinsins.

BRUKINSA er notað til að meðhöndla Waldenström risaglóbulíndreyra (einnig þekkt sem eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi), sem er krabbamein sem hefur áhrif á tegund hvíttra blóðkorna sem kallast B eitilfrumur sem framleiða of mikið af próteini sem kallast IgM.

Lyfið er notað þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða þegar meðferð hefur ekki skilað árangri eða hjá sjúklingum sem geta ekki fengið krabbameinslyfjameðferð ásamt gjöf mótefnis.

BRUKINSA er einnig notað til að meðhöndla randbeltiseitilæxli. Þessi tegund af krabbameini hefur einnig áhrif á B-eitilfrumur eða B-frumur. Í randbeltiseitilæxli, fjölga óeðlilegu B-frumurnar sér of hratt og lifa of lengi. Það getur leitt til stækkunar á líffærum sem eru hluti af náttúrulegu varnarkerfi líkamans svo sem eitlum og milta. Óeðlilegu B-frumurnar geta einnig haft áhrif á ýmis líffæri svo sem maga, munnvatnskirtla, skjaldkirtil, augu, lungu, beinmerg og blóð. Sjúklingar geta fengið einkenni eins og hita, þyngdartap, þreytu og nætursvita, en einnig önnur einkenni sem fara eftir því hvar eitilkrabbameinið er staðsett. Þetta lyf er notað þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða þegar meðferð hefur ekki skilað árangri.

BRUKINSA er einnig notað til að meðhöndla langvarandi eitilfrumuhvítblæði (CLL), önnur tegund krabbameins sem hefur áhrif á B-frumur og eitla. Þetta lyf er notað hjá sjúklingum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir við CLL eða þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða hefur ekki svarað fyrri meðferð.

BRUKINSA er einnig notað til meðferðar við hnútóttu eitilfrumuæxli. Hnútótt eitilfrumuæxli er hægvaxandi krabbamein sem hefur áhrif á B-eitilfrumur. Þegar um hnútótt eitilfrumuæxli er að ræða eru of margar af þessum B-eitilfrumum í eitlunum, miltanu og beinmerg. BRUKINSA er notað ásamt öðru lyfi sem nefnist „obinutuzumab“ þegar sjúkdómurinn hefur komið til baka eða þegar lyf sem hafa verið notuð áður hafa ekki skilað árangri.

2. Áður en byrjað er að nota BRUKINSA

Ekki má nota BRUKINSA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zanubrutinib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en BRUKINSA er notað:

- ef þú hefur áður fengið óvanalega marbletti eða blæðingar eða notar einhver lyf eða fæðubótarefni sem auka hættu á blæðingum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða BRUKINSA“). Ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða ef skurðaðgerð er fyrirhuguð, gæti lækni þinn beðið þig um að hætta að taka BRUKINSA í stuttan tíma (3 til 7 daga), fyrir og eftir skurðaðgerðina eða tannlæknameðferð
- ef þú ert með óreglulegan hjartslátt, sögu um óreglulegan hjartslátt eða verulega hjartabilun, eða ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum: mæði, máttleysi, sundli, svima, yfirliði eða því sem næst, brjóstverk eða þrota í fótum
- ef þér hefur einhvern tíma verið ráðlagt að þú sért í meiri sýkingarhættu. Þú getur fengið veiru-, sýkla- eða sveppasýkingar meðan á BRUKINSA meðferð stendur með eftirfarandi sjúkdómseinkennum: hiti, kuldahrollur, máttleysi, rugl, verkir í líkamanum, kvef- eða flensueinkenni, þreyta eða mæði, gulnun húðar eða augna (gula).
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir verið með lifrabólgu B. Þetta er vegna þess að BRUKINSA gæti valdið því að lifrabólga B verði aftur virk. Læknirinn rannsakar sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð er hafin
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnavandamál
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð, sérstaklega ef það getur haft áhrif á hvernig þú nýtir fæðu eða frásog lyfja frá maga eða þörmum
- ef þú hefur nýlega verið með lítinn fjölda rauðra blóðkorna, frumna sem verja gegn sýkingum eða blóðflagna í líkamanum
- ef þú hefur áður fengið krabbamein, þ.m.t. húðkrabbamein (t.d. grunnfrumukrabbamein eða flöguþekjukrabbamein). Gættu þess að nota sólarvörn

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að taka þetta lyf.

Prófanir og skoðanir áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Rannsóknaniðurstöður geta sýnt eitilfrumnafjölgun, sem er aukinn fjöldi hvíttra blóðkorna (eitilfrumur) í blóði á fyrstu vikum meðferðar. Við þessu er búist og þetta getur varað í nokkra mánuði. Þetta þarf ekki að þýða að krabbamein í blóði sé að versna. Læknirinn fylgist með blóðkornatalningu áður en meðferð hefst eða meðan á henni stendur og í sjaldgæfum tilvikum gæti læknirinn gefið þér annað lyf. Leitið til læknisins til að fá útskýringar á rannsóknaniðurstöðum.

Heilkenni æxlisfrumurofs : Óvenjuleg gildi efnasambanda í blóði sem hratt niðurbrot krabbameinsfrumna veldur hafa komið fram meðan á meðferð við krabbameini stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi, óvenjulegs hjartsláttar eða krampa. Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður gæti tekið blóðsýni til að skima fyrir æxlislýsuheilkenni.

Börn og unglingar

BRUKINSA á ekki að nota hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára, vegna þess að ólíklegt er að það virki.

Notkun annarra lyfja samhliða BRUKINSA

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á við um lyf sem hafa verið fengin án lyfseðils, náttúruylf og bætiefni. Þetta er vegna þess að BRUKINSA getur haft áhrif á hvernig sum lyf virka. Einnig geta sum lyf haft áhrif á verkun BRUKINSA.

BRUKINSA getur ýtt undir blæðingar. Þetta þýðir að það þarf að láta lækninn vita ef notuð eru önnur lyf sem auka blæðingahættu. Þetta á við um lyf eins og:

- asetýlsalisýlsýru eins og aspirín og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eins og íbúprófen og naproxen,
- blóðþynnningarlyf eins og warfarín, heparín og önnur lyf til meðferðar gegn eða til að fyrirbyggja blóðtappa,
- fæðubótarefni sem geta aukið hættu á blæðingum svo sem lýsi (fiskiolía), E-vítamín og hörfræ.

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að taka BRUKINSA.

Látið lækninn einnig vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru notuð – Það getur haft áhrif á BRUKINSA eða önnur lyf ef BRUKINSA er notað með einhverjum af eftirfarandi lyfjum:

- sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum – cíprófloxacín, klarítrómýsín, erytrómýsín, nafcillín eða rifampicín
- lyf við sveppasýkingum – flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól, voríkónazól
- lyf við HIV-sýkingu – efavírenz, etravírín, indínavír, lópínavír, rítónavír, telaprevír
- lyf til að fyrirbyggja ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð - aprepítant
- lyf við þunglyndi – flúvoxamín, jóhannesarjurt
- lyf sem kallast kinasahemlar til meðferðar við öðrum krabbameinum – imatiníb
- lyf við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk – bósentan, diltíazem, verapamíl
- hjartalýf/hjartsláttarlyf – digoxín, drónedarón, kínídín
- lyf til að fyrirbyggja flog, til meðferðar við flogaveiki eða til meðferðar við sársaukafullum kvilla í andliti sem kallast þrenndartaugarverkur – karbamazepín, mefenýtóín, fenýtóín
- lyf við mígreni og höfuðtaugakveisu- díhýdróergótamín, ergótamín
- lyf við óhóflegri syfju og öðrum svefnvandamálum - modafíníl
- lyf við geðrofi og Tourette - pímosíð
- svæfingarlyf – alfentaníl, fentanýl
- lyf sem kallast ónæmisbælandi lyf – cíklósporín, sirólímus, tacrólímus

Notkun BRUKINSA með mat

Látið lækninn vita ef þú neytir greipadins og Sevilla appelsínur (rammar appelsínur) vegna þess að þau geta aukið magn BRUKINSA í blóðinu.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðan lyfið er notað á að koma í veg fyrir þungun. BRUKINSA á ekki að nota meðan á meðgöngu stendur. Ekki er þekkt hvort BRUKINSA sé skaðleg fyrir ófætt barnið.

Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota áhrifaríkar getnaðarvarnir meðan á meðferð með BRUKINSA stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir meðferð. Nota verður sæðishindrandi getnaðarvörn (t.d. smokka) ásamt hormónagetnaðarvörn, svo sem pillunni eða annarri getnaðarvörn.

- Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð.
- Ekki má hafa barn á brjósti meðan þetta lyf er notað. BRUKINSA getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir þreytu eða sundli eftir töku BRUKINSA sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli eftir töku BRUKINSA mátt þú ekki aka eða nota vélar.

BRUKINSA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á BRUKINSA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 320 mg (4 hylki) á hverjum degi, *y*mist sem 4 hylki einu sinni á dag *eða* 2 hylki á morgnanna og 2 á kvöldin.

Lækinn getur aðlagð lyfjaskammtinn.

Hylkin eru til inntöku og skal taka með vatnsglasi með mat eða á milli mála.

Takið hylkin á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

BRUKINSA virkar best þegar það er gleypst í heilu lagi. Þess vegna skal gleypa hylkin í heilu lagi.

Ekki opna, brjóta eða tryggja hylkin.

Ef tekinn er stærri skammtur af BRUKINSA en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af BRUKINSA en mælt er fyrir um, láttu lækni tafarlaust vita. Takið með þakninguna með hylkjum og þennan fylgiseðil.

Ef gleymist að taka BRUKINSA

Ef skammtur gleymist, skal taka hann á næsta áætlaða tíma samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Ef BRUKINSA er tekið einu sinni á dag skal taka næsta skammt daginn eftir. Ef lyfið er tekið tvisvar á dag, á morgnana og á kvöldin og það gleymist að taka það um morguninn, skal taka næsta skammt um kvöldið. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir hylki sem hefur gleymst að taka. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um hvenær á að taka næsta skammt.

Ef hætt er að nota BRUKINSA

Ekki á að hætta notkun lyfsins nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun BRUKINSA og láta lækni tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- upphleypt útbrot með kláða, öndunarerfiðleika, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi - þetta gætu verið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Láttu lækni tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti, hrollur, líkamsverkir, þreytutilfinning, kvef- eða flensueinkenni, mæði, tíð og sársaukafull þvaglát – þetta geta verið einkenni sýkingar (veiru-, bakteríu-, eða sveppasýkingar). Þar á meðal sýkingar í nefi, kinnholum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra), lungnabólga eða þvagfærasýking.
- marblettir eða auknar líkur á að fá marbletti; mar
- blæðingar
- verkir í vöðvum og beinum
- útbrot á húð
- niðurgangur, lækinnirinn getur þurft að gefa þér vökva og sölt eða annað lyf
- hósti
- þreyta
- hár blóðþrýstingur
- hægðatregða
- sundl
- blóð í þvagi
- blóðprufur sýna fækkun blóðkorna. Læknirinn á að taka blóðprufur meðan á meðferð með BRUKINSA stendur til að kanna fjölda blóðkorna.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þroti á höndum, öklum eða fótum
- blóðnasir
- kláði í húð
- lungnasýking (sýking í neðri hluta öndunarvegna)
- litlir blóðblettir undir húðinni
- hraður hjartsláttur, hjartslætti sleppt úr, veikur eða ójafn pulsl, vægur svimi, mæði, óþægindi fyrir brjósti (einkenni hjartsláttaróreglu)
- máttleysi
- lágt magn hvítra blóðkorna og hiti (daufkyrningafæð með hita)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- endurvirkjun lifrabólgu B (ef þú hefur áður fengið lifrabólgu B, gæti hún komið aftur)
- blæðing í þörmum (blóð í hægðum)
- óvenjuleg gildi efnasambanda í blóði sem hratt niðurbrot krabbameinsfrumna veldur hafa komið fram meðan á meðferð við krabbameini stendur og stundum jafnvel án meðferðar (heilkenni æxlisfrumurofs)

Tíðni ekki þekkt:

- Roði og flögnun á stóru svæði líkamans, sem getur verið með kláða eða verkjum (útbreidd skinnflagningsbólga)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BRUKINSA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BRUKINSA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zanubrutinib. Hvert hart hylki inniheldur 80 mg af zanubrutinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - hylkið inniheldur: örkristallaðan sellulósa, kroskarmellósi natríum, natríum lárýlsúlfat (E487), vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (sjá kafla 2 „BRUKINSA inniheldur natríum“).
 - hylkisskel: gelatín og titandíoxíð (E171)
 - prentblek: gljálakk (E904), svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520).

Lýsing á útliti BRUKINSA og pakkingastærðir

BRUKINSA er hvítt eða beinhvítt hart hylki, 22 mm á lengd, merkt með „ZANU 80“ í svörtu bleki á annarri hliðinni.

Hylkin koma í plastglas með barnaöryggisloki. Hvert glas inniheldur 120 hörð hylki.

Markaðsleyfishafi

BeOne Medicines Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írland

Sími: +353 1 566 7660

Netfang beone.ireland@beonemed.com

Framleiðandi

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch

Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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 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

Magyarország

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

BRUKINSA 160 mg filmuhúðaðar töflur zanubrutinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BRUKINSA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BRUKINSA
3. Hvernig nota á BRUKINSA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BRUKINSA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BRUKINSA og við hverju það er notað

BRUKINSA er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið zanubrutinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast prótein kínasahemlar. Lyfið verkar með því að hamla Bruton týrósín kínasa, sem er prótein í líkamanum sem hjálpar krabbameinsfrumum að vaxa og lifa. Með því að hindra þetta prótein lækkar BRUKINSA fjölda krabbameinsfrumna og hægir á versnun krabbameinsins.

BRUKINSA er notað til að meðhöndla Waldenström risaglóbulíndreyra (einnig þekkt sem eitilfrumukrabbamein í eitilfrumum í sermi), sem er krabbamein sem hefur áhrif á tegund hvítra blóðkorna sem kallast B eitilfrumur sem framleiða of mikið af próteini sem kallast IgM.

Lyfið er notað þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða þegar meðferð hefur ekki skilað árangri eða hjá sjúklingum sem geta ekki fengið krabbameinslyfjameðferð ásamt gjöf mótefnis.

BRUKINSA er einnig notað til að meðhöndla randbeltiseitilæxli. Þessi tegund af krabbameini hefur einnig áhrif á B-eitilfrumur eða B-frumur. Í randbeltiseitilæxli, fjölga óeðlilegu B-frumurnar sér of hratt og lifa of lengi. Það getur leitt til stækkunar á líffærum sem eru hluti af náttúrulegu varnarkerfi líkamans svo sem eitlum og milta. Óeðlilegu B-frumurnar geta einnig haft áhrif á ýmis líffæri svo sem maga, munnvatnskirtla, skjaldkirtil, augu, lungu, beinmerg og blóð. Sjúklingar geta fengið einkenni eins og hita, þyngdartap, þreytu og nætursvita, en einnig önnur einkenni sem fara eftir því hvar eitilkrabbameinið er staðsett. Þetta lyf er notað þegar sjúkdómurinn hefur tekið sig upp aftur eða þegar meðferð hefur ekki skilað árangri.

BRUKINSA er einnig notað til að meðhöndla langvarandi eitilfrumuhvítblæði (CLL), önnur tegund krabbameins sem hefur áhrif á B-frumur og eitla. Þetta lyf er notað hjá sjúklingum sem hafa ekki áður verið meðhöndlaðir við CLL eða þegar sjúkdómurinn hefur komið aftur eða hefur ekki svarað fyrri meðferð.

BRUKINSA er einnig notað til meðferðar við hnútóttu eitilfrumuæxli. Hnútótt eitilfrumuæxli er hægvaðandi krabbamein sem hefur áhrif á B-eitilfrumur. Þegar um hnútótt eitilfrumuæxli er að ræða eru of margar af þessum B-eitilfrumum í eitlunum, miltanu og beinmerg. BRUKINSA er notað ásamt öðru lyfi sem nefnist „obinutuzumab“ þegar sjúkdómurinn hefur komið til baka eða þegar lyf sem hafa verið notuð áður hafa ekki skilað árangri.

2. Áður en byrjað er að nota BRUKINSA

Ekki má nota BRUKINSA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir zanubrutinib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en BRUKINSA er notað:

- ef þú hefur áður fengið óvanalega marbletti eða blæðingar eða notar einhver lyf eða fæðubótarefni sem auka hættu á blæðingum (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða BRUKINSA“). Ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða ef skurðaðgerð er fyrirhuguð, gæti lækni þinn beðið þig um að hætta að taka BRUKINSA í stuttan tíma (3 til 7 daga), fyrir og eftir skurðaðgerðina eða tannlæknameðferð
- ef þú ert með óreglulegan hjartslátt, sögu um óreglulegan hjartslátt eða verulega hjartabilun, eða ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum: mæði, máttleysi, sundli, svima, yfirliði eða því sem næst, brjóstverk eða þrota í fótum
- ef þér hefur einhvern tíma verið ráðlagt að þú sért í meiri sýkingarhættu. Þú getur fengið veiru-, sýkla- eða sveppasýkingar meðan á BRUKINSA meðferð stendur með eftirfarandi sjúkdómseinkennum: hiti, kuldahrollur, máttleysi, rugl, verkir í líkamanum, kvef- eða flensueinkenni, þreyta eða mæði, gulnun húðar eða augna (gula).
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir verið með lifrabólgu B. Þetta er vegna þess að BRUKINSA gæti valdið því að lifrabólga B verði aftur virk. Læknirinn rannsakar sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð er hafin
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnavandamál
- ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð, sérstaklega ef það getur haft áhrif á hvernig þú nýtir fæðu eða frásog lyfja frá maga eða þörmum
- ef þú hefur nýlega verið með lítinn fjölda rauðra blóðkorna, frumna sem verja gegn sýkingum eða blóðflagna í líkamanum
- ef þú hefur áður fengið krabbamein, þ.m.t. húðkrabbamein (t.d. grunnfrumukrabbamein eða flöguþekjukrabbamein). Gættu þess að nota sólarvörn

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að taka þetta lyf.

Prófanir og skoðanir áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Rannsóknaniðurstöður geta sýnt eitilfrumnafjölgun, sem er aukinn fjöldi hvíttra blóðkorna (eitilfrumur) í blóði á fyrstu vikum meðferðar. Við þessu er búist og þetta getur varað í nokkra mánuði. Þetta þarf ekki að þýða að krabbamein í blóði sé að versna. Læknirinn fylgist með blóðkornatalningu áður en meðferð hefst eða meðan á henni stendur og í sjaldgæfum tilvikum gæti læknirinn gefið þér annað lyf. Leitið til læknisins til að fá útskýringar á rannsóknaniðurstöðum.

Heilkenni æxlisfrumurofs : Óvenjuleg gildi efnasambanda í blóði sem hratt niðurbrot krabbameinsfrumna veldur hafa komið fram meðan á meðferð við krabbameini stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi, óvenjulegs hjartsláttar eða krampa. Læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður gæti tekið blóðsýni til að skima fyrir æxlislysueilkenni.

Börn og unglingar

BRUKINSA á ekki að nota hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára, vegna þess að ólíklegt er að það virki.

Notkun annarra lyfja samhliða BRUKINSA

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á við um lyf sem hafa verið fengin án lyfseðils, náttúrulyf og bætiefni. Þetta er vegna þess að BRUKINSA getur haft áhrif á hvernig sum lyf virka. Einnig geta sum lyf haft áhrif á verkun BRUKINSA.

BRUKINSA getur ýtt undir blæðingar. Þetta þýðir að það þarf að láta lækinn vita ef notuð eru önnur lyf sem auka blæðingahættu. Þetta á við um lyf eins og:

- asetýlsalisýlsýru eins og aspirín og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) eins og íbúprófen og naproxen,
- blóðþynnningarlyf eins og warfarín, heparín og önnur lyf til meðferðar gegn eða til að fyrirbyggja blóðtappa,
- fæðubótarefni sem geta aukið hættu á blæðingum svo sem lýsi (fiskiolía), E-vítamín og hörfræ.

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að taka BRUKINSA.

Látið lækinn einnig vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru notuð – Það getur haft áhrif á BRUKINSA eða önnur lyf ef BRUKINSA er notað með einhverjum af eftirfarandi lyfjum:

- sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum – cíprófloxacín, klarítrómýsín, erytrómýsín, nafcillín eða rifampicín
- lyf við sveppasýkingum – flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól, voríkónazól
- lyf við HIV-sýkingu – efavírenz, etravírín, indínavír, lópínavír, rítónavír, telaprevír
- lyf til að fyrirbyggja ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð - aprepítant
- lyf við þunglyndi – flúvoxamín, jóhannesarjurt
- lyf sem kallast kínasahemlar til meðferðar við öðrum krabbameinum – imatiníb
- lyf við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk – bósentan, díltíazem, verapamíl
- hjartalýf/hjartsláttarlyf – digoxín, drónedarón, kínídín
- lyf til að fyrirbyggja flog, til meðferðar við flogaveiki eða til meðferðar við sársaukafullum kvilla í andliti sem kallast þrenndartaugarverkur – karbamazepín, mefenýtóín, fenýtóín
- lyf við mígreni og höfuðtaugakveisu- díhýdróergótamín, ergótamín
- lyf við óhóflegri syfju og öðrum svefnvandamálum - modafíníl
- lyf við geðrofi og Tourette - pí mó síð
- svæfingarlyf – alfentaníl, fentanýl
- lyf sem kallast ónæmisbælandi lyf – cíklósporín, sirólímus, tacrólímus

Notkun BRUKINSA með mat

Látið lækinn vita ef þú neytir greipadins og Sevilla appelsínur (rammar appelsínur) vegna þess að þau geta aukið magn BRUKINSA í blóðinu.

Meðganga og brjóstagiöf

Meðan lyfið er notað á að koma í veg fyrir þungun. BRUKINSA á ekki að nota meðan á meðgöngu stendur. Ekki er þekkt hvort BRUKINSA sé skaðleg fyrir ófætt barnið.

Konur sem geta orðið barnshafandi verða að nota áhrifaríkar getnaðarvarnir meðan á meðferð með BRUKINSA standur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir meðferð. Nota verður sæðishindrandi getnaðarvörn (t.d. smokka) ásamt hormónagetnaðarvörn, svo sem pillunni eða annarri getnaðarvörn.

- Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð.
- Ekki má hafa barn á brjósti meðan þetta lyf er notað. BRUKINSA getur borist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir þreytu eða sundli eftir töku BRUKINSA sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu eða sundli eftir töku BRUKINSA máttu ekki aka eða nota vélar.

BRUKINSA inniheldur natríum og laktósa

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á BRUKINSA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 320 mg (2 töflur) á hverjum degi, *ýmist* sem 2 töflur einu sinni á dag *eða* 1 tafla á morgnana og 1 á kvöldin.

Læknirinn getur aðlagð lyfjaskammtinn.

Töflurnar eru til inntöku og skala taka með vatnsglasi með mat eða á milli mála.

Takið töflurnar á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

Töflunum má skipta í tvo helminga með deiliskorunni á töflunum. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun segja þér hvort þú þarft að skipta töflunum.

Ekki tryggja eða mylja töflurnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af BRUKINSA en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af BRUKINSA en mælt er fyrir um, láttu lækni tafarlaust vita. Takið með þakkinguna með töflunum og þennan fylgiseðil.

Ef gleymist að taka BRUKINSA

Ef skammtur gleymist, skal taka hann á næsta áætlaða tíma samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Ef BRUKINSA er tekið einu sinni á dag skal taka næsta skammt daginn eftir. Ef lyfið er tekið tvisvar á dag, á morgnana og á kvöldin og það gleymist að taka það um morguninn, skal taka næsta skammt um kvöldið. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir hylki sem hefur gleymst að taka. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um hvenær á að taka næsta skammt.

Ef hætt er að nota BRUKINSA

Ekki á að hætta notkun lyfsins nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta á notkun BRUKINSA og láta lækni tafarlaust vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- upphleypt útbrot með kláða, öndunarerfiðleika, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi - þetta gætu verið ofnæmisviðbrögð við lyfinu.

Láttu lækni tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti, hrollur, líkamsverkir, þreytutilfinning, kvef- eða flensueinkenni, mæði, tíð og sársaukafull þvaglát – þetta geta verið einkenni sýkingar (veiru-, bakteríu-, eða sveppasýkingar). Þar á meðal sýkingar í nefi, kinnholum eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarfæra), lungnabólga eða þvagfærasýking.
- marblettir eða auknar líkur á að fá marbletti; mar
- blæðingar
- verkir í vöðvum og beinum
- útbrot á húð
- niðurgangur, lækningin getur þurft að gefa þér vökva og sölt eða annað lyf
- hósti
- þreyta
- hár blóðþrýstingur
- hægðatregða
- sundl
- blóð í þvagi
- blóðprufur sýna fækkun blóðkorna. Læknirinn á að taka blóðprufur meðan á meðferð með BRUKINSA stendur til að kanna fjölda blóðkorna.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þroti á höndum, ökkulum eða fótum
- blóðnasir
- kláði í húð
- lungnasýking (sýking í neðri hluta öndunarvegna)
- litlir blóðblettir undir húðinni
- hraður hjartsláttur, hjartslætti sleppt úr, veikur eða ójafn púls, vægur svimi, mæði, óþægindi fyrir brjósti (einkenni hjartsláttaróreglu)
- máttleysi
- lágt magn hvítra blóðkorna og hiti (daufkyrningafæð með hita)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- endurvirkjun lifrabólgu B (ef þú hefur áður fengið lifrabólgu B, gæti hún komið aftur)
- blæðing í þörmum (blóð í hægðum)
- óvenjuleg gildi efnasambanda í blóði sem hratt niðurbrot krabbameinsfrumna veldur hafa komið fram meðan á meðferð við krabbameini stendur og stundum jafnvel án meðferðar (heilkenni æxlisfrumurofs)

Tíðni ekki þekkt:

- Roði og flögnun á stóru svæði líkamans, sem getur verið með kláða eða verkjum (útbreidd skinnflagningsbólga)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BRUKINSA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BRUKINSA inniheldur

- Virka innihladsefnið er zanubrutinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af zanubrutinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - taflan inniheldur: laktósaeinhýdrat, natríumkroskarmellósa, natríumlárylsúlfat (E487), kísiltvíoxíðkvoðu, póvídon, örkristallað sellulósa og magnesíusterat. Sjá kafla 2 „BRUKINSA inniheldur natríum og laktósa“.
 - filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), tríasetín, skærblátt FCF álsetlitarefni (E133) og Indígókarmín álsetlitarefni (E132).

Lýsing á útliti BRUKINSA og pakkningastærðir

BRUKINSA er sporöskjulaga, blá, filmuhúðuð tafla, 16 mm að lengd og 7,8 mm að breidd, með stöfunum „zanu“ ígreiptum á annarri hliðinni og deiliskoru á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í tvo jafna helminga.

Töflurnar koma í plastglasi með barnaöryggisloki. Hver askja inniheldur eitt glas með 60 filmuhúðuðum töflum.

Markaðsleyfishafi

BeOne Medicines Ireland Limited.

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Írland

Sími: +353 1 566 7660

Netfang beone.ireland@beonemed.com

Framleiðandi

BeOne Medicines I GmbH, Dutch Branch

Evert van de Beekstraat 1, 104

1118 CL Schiphol

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Ελλάδα

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

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

España

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

Polska

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

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Slovenija

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

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Slovenská republika

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

Italia

BeOne Medicines Italy Srl
Tel: 800 588 525

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Κύπρος

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

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.