

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsula ta' lewn abjad jagħti fil-griż, b'tul ta' 22 mm, immarkata b'"ZANU 80" b'linka sewda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BRUKINSA bhala monoterapija hija indikata għall-kura ta' pazjenti adulti b'magroglobulinemija ta' Waldenström (WM, Waldenström's macroglobulinaemia) li rċevew mill-inqas terapija waħda fil-passat, jew bhala trattament tal-ewwel għażla għal pazjenti li ma jistgħux jieħdu kimo-immunoterapija.

BRUKINSA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taż-żona marginali (MZL, *marginal zone lymphoma*) li rċevew mill-inqas terapija waħda preċedenti bbażata kontra CD20.

BRUKINSA bhala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'lewkimja limfoċitika kronika (CLL).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'dan il-prodott mediċinali għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

#### Pożoloġija

Id-doża totali ta' kuljum rakkomandata ta' zanubrutinib hija ta' 320 mg. Id-doża ta' kuljum tista' tittiehed jew darba kuljum (erba' kapsuli ta' 80 mg) jew tinqasam f'żewġ dożi ta' 160 mg darbtejn kuljum (żewġ kapsuli ta' 80 mg). It-trattament b'Brukinsa għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

#### Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifiki fid-doża ta' zanubrutinib li huma rakkomandati għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew oġġla huma pprovdu f'Tabella 1.

**Tabella 1: Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi**

Reazzjoni avversa	Okkorrenza tar-reazzjoni avversa	Modifika fid-doża (doża tal-bidu: 320 mg darba kuljum jew 160 mg darbtejn kuljum)
≥ tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ta' Grad 3  Newtropsenja bid-deni ta' Grad 3	L-ewwel	Interrompi BRUKINSA Ladarba t-tossiċità tkun tjiebet għal ≤ Grad 1 jew terġa' lura għal-linja bażi: Ibda mill-ġdid b'doża ta' 320 mg darba kuljum jew 160 mg darbtejn kuljum
Tromboċitopenija ta' Grad 3 bi fsada sinifikanti  Newtropsenja ta' Grad 4 (li ddum > 10 ijiem konsekuttivi)	It-tieni	Interrompi BRUKINSA Ladarba t-tossiċità tkun tjiebet għal ≤ Grad 1 jew terġa' lura għal-linja bażi: Ibda mill-ġdid b'doża ta' 160 mg darba kuljum jew 80 mg darbtejn kuljum
Tromboċitopenija ta' Grad 4 (li ddum > 10 ijiem konsekuttivi)	It-tielet	Interrompi BRUKINSA Ladarba t-tossiċità tkun tjiebet għal ≤ Grad 1 jew terġa' lura għal-linja bażi: Ibda mill-ġdid b'doża ta' 80 mg darba kuljum
	Ir-raba'	Waqqaf BRUKINSA

Limfoċitożi bla sintomi m'għandhiex titqies bħala reazzjoni avversa, u dawn il-pazjenti għandhom ikomplu jieħdu BRUKINSA.

#### *Modifiki fid-doża għal terapija konkomitanti*

Modifiki fid-doża għal użu ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2):

**Tabella 2: Modifiki fid-doża rakkomandati meta jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali oħra**

CYP3A	prodott mediċinali mogħti fl-istess hin	doża rakkomandata
Inibizzjoni	Inibitur qawwi ta' CYP3A (eż. posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg darba kuljum
	Inibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja)	80 mg darbtejn kuljum
Induzzjoni	Induttur qawwi ta' CYP3A (eż., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St John's wort)	Evita l-użu fl-istess hin; Ikkunsidra sustanzi alternattivi b'inqas induzzjoni ta' CYP3A
	Induttur moderat ta' CYP3A (eż., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin);	

#### Doża maqbuża

M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk ma tittiehidx doża fil-hin skedat, id-doża li jmiss għandha tittiehed skont l-iskeda normali.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Anzjani

L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (li għandhom ≥65 sena).

### Indeboliment tal-kliewi

L-ebda modifika fid-doża mhija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi (CrCl  $\geq$ 30 mL/min, smat minn Cockcroft-Gault). Hemm *data* limitata dwar pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi u ESRD (n=12). Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl <30 mL/min) jew li qegħdin fuq id-dijalisi għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 5.2).

### Indeboliment tal-fwied

M'hemm b'żonn tibdil fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi B). Pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat ingħataw il-kura fi studji kliniċi ta' BRUKINSA. Id-doża rakkomandata ta' BRUKINSA għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied hija ta' 80 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. Is-sigurtà ta' BRUKINSA ma ġietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh klassi C). Issorvelja dawn il-pazjenti mill-qrib għal avvenimenti avversi ta' BRUKINSA (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BRUKINSA fit-tfal u fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

BRUKINSA huwa għal użu orali. Il-kapsuli ibsin jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-kapsuli sħaħ mal-ilma, u biex ma jifthux, jaqsmu jew jomogħdu l-kapsuli.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Emorraġija

Sehħew avvenimenti emorraġiċi serji u fatali f'pazjenti li ngħataw kura monoterapewtika bi BRUKINSA. Ġew irrappurtati avvenimenti ta' fsada ta' Grad 3 jew oghla li jinkludu emorraġija intrakranjali u gastro-intestinali, ematurja u emorax fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Sehħew avvenimenti ta' fsada ta' kwalunkwe grad, inklużi purpura u petechiae f'pazjenti b'tumuri ematoloġiċi malinni. Il-mekkaniżmu tal-avvenimenti ta' fsada mhux mifhum sew.

BRUKINSA jista' jżid ir-riskju ta' emorraġija f'pazjenti li jirċievu terapija kontra l-plejtlits jew antikoagulanti u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' fsada. Tista' tkun meħtieġa modifika fid-doża għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew aktar kif rakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Warfarin jew antagonisti oħra tal-vitamina K m'għandhomx jingħataw b'mod konkomitanti ma' BRUKINSA. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' fsada u għandu jiġi mmonitorjat l-għadd sħiħ tad-dem. Ikkunsidra r-riskju u l-benefiċċji tat-terapija antikoagulanti jew kontra l-plejtlits meta tingħata flimkien ma' BRUKINSA.

### Infezzjonijiet

Sehħew infezzjonijiet fatali u mhux fatali (inklużi infezzjonijiet batteriċi, virali, fungali, jew sepsis) u infezzjonijiet opportunistiċi (eż. infezzjonijiet virali tal-erpete, kriptokokkali, tal-aspergillus u tal-pneumocystis jiroveci) f'pazjenti li ngħataw kura monoterapewtika bi BRUKINSA. Sehħew infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). L-iktar infezzjoni komuni ta'

Grad 3 jew oġġla kienet il-pulmonite. Sehħew ukoll infezzjonijiet minħabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B (HBV). Qabel jinbeda t-trattament bi BRUKINSA, għandu jiġi stabbilit l-istatus ta' HBV tal-pazjent. Hija rakkomandata konsultazzjoni ma' tabib espert fil-mard tal-fwied għal pazjenti li jittestjaw pożittivi għall-HBV jew li jkollhom seroloġija pożittiva tal-epatite B, qabel jinebda t-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont l-istandards mediċi biex tiġi evitata r-riattivazzjoni tal-epatite B. Ikkunsidra profilassi skont l-istandard tal-kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattahom b'mod xieraq.

### Ċitopeniji

Ġew irrappurtati ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li jinkludu newtropenija, tromboċitopenija, u anemija abbażi ta' kejl tal-laboratorju f'pazjenti li ngħataw kura monoterapewtika bi BRUKINSA (ara sezzjoni 4.8). Issorvelja l-għadd shih tad-demem kull xahar waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2).

### It-tieni tumuri malinni primarji

It-tieni tumuri malinni primarji, inkluż il-karċinoma mhux tal-ġilda, sehħew f'pazjenti b'tumuri ematoloġiċi malinni li ngħataw kura monoterapewtika bi BRUKINSA. It-tieni tumur malinn primarju l-iktar frekwenti kien il-kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċelluli bażali u karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda). Agħti parir lill-pazjenti biex jużaw prodotti ta' protezzjoni mix-xemx.

### Fibrillazzjoni atrijali u taħbit atrijali irregolari

Il-fibrillazzjoni atrijali u t-taħbit atrijali irregolari sehħew f'pazjenti li kellhom tumuri ematoloġiċi malinni li ngħataw kura monoterapewtika bi BRUKINSA, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku, pressjoni għolja u infezzjonijiet akuti. Issorvelja s-sinjali u s-sintomi għal fibrillazzjoni atrijali u għal taħbit atrijali irregolari, u mmaniġġja kif xieraq.

### Sindrome ta' Liżi tat-Tumur

Sindrome ta' liżi tat-tumur ġie rrapportat b'mod mhux frekwenti b'terapja b'zanubrutinib, partikolarment f'pazjenti li ġew ittrattati għal-lewkimja limfoċitika kronika (CLL). Ivvaluta r-riskji rilevanti (eż., piż għoli tat-tumur jew il-livell ta' aċidu uriku fid-demem) u hu l-prekawzzjonijiet xierqa. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib u ttratta kif xieraq.

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv hafna waqt li jkunu qed jieħdu Brukina (ara sezzjoni 4.6).

### BRUKINSA fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Zanubrutinib huwa metabolizzat primarjament mill-enzima ċitokrom P450 3A (CYP3A, cytochrome P450 enzyme 3A).

### Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' zanubrutinib fil-plażma

L-użu konkomitanti ta' BRUKINSA u prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A b'mod qawwi jew moderat jistgħu jżidu l-esponiment ta' zanubrutinib.

### Inibituri qawwija ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) zied is- $C_{max}$  ta' zanubrutinib bi 2.6 darbiet u zied l-AUC bi 3.8 darbiet f'individwi b'sahhithom.

Jekk għandu jintuża inibitur qawwi ta' CYP3A (eż., posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), naqqas id-doża ta' BRUKINSA għal 80 mg (kapsula waħda) għat-tul tal-użu tal-inibitur. Immonitorja l-pazjent mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta' modifika fid-doża kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

#### Inibituri moderati ta' CYP3A

Is-simulazzjonijiet tal-PK ibbażati fiżjoloġikament (PBPk, Physiologically based PK) jindikaw li l-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' inibitur moderat ta' CYP3A jista' jżid is- $C_{max}$  u l-AUC ta' zanubrutinib b'madwar id-doppju. Jekk għandu jintuża inibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja), naqqas id-doża ta' BRUKINSA għal 160 mg (żewġ kapsuli) għat-tul tal-użu tal-inibitur. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta' modifika fid-doża kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

#### Inibituri ħfief ta' CYP3A

Is-simulazzjonijiet permezz ta' kondizzjonijiet ta' sawm issuġġerew li l-inibituri ħfief ta' CYP3A (eż., cyclosporine u fluvoxamine) jistgħu jżidu l-AUC ta' zanubrutinib b' $<1.5$  darbiet. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża flimkien ma' inibituri ħfief. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta' modifika fid-doża kif meħtieġ.

Il-grapefruit u l-laring ta' Sevilja għandhom jintużaw b'kawtela waqt it-trattament b'BRUKINSA, peress li dawn fihom inibituri moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.2).

#### Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' zanubrutinib fil-plażma

L-użu fl-istess ħin ta' zanubrutinib u indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' zanubrutinib fil-plażma.

#### Indutturi ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A) naqqas is- $C_{max}$  ta' zanubrutinib bi 92 % u l-AUC bi 93 % f'individwi b'sahhithom. L-użu konkomitanti ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż., carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort) u indutturi moderati ta' CYP3A (eż., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin) għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2). L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' rifabutin (induttur moderat ta' CYP3A) naqqas is- $C_{max}$  ta' zanubrutinib bi 48 % u l-AUC b'44% f'individwi b'sahhithom. Indutturi ħfief ta' CYP3A jistgħu jintużaw b'kawtela matul it-trattament bi BRUKINSA.

#### Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' zanubrutinib meta ngħata flimkien ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku (inibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċetturi H<sub>2</sub>).

#### Sustanzi li jista' jkollhom il-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma mibdula b'zanubrutinib.

Zanubrutinib huwa induttur ħafif ta' CYP3A u CYP2C19. L-użu konkomitanti ta' zanubrutinib jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali substrati.

#### Substrati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' zanubrutinib naqqas is- $C_{max}$  ta' midazolam (substrat ta' CYP3A) bi 30% u l-AUC b'47%. Prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn

CYP3A (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Substrati ta' CYP2C19

L-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' zanubrutinib naqqas is- $C_{max}$  ta' omeprazole (substrat CYP2C19) b'20% u l-AUC b'36%. Prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jigu metabolizzati minn CYP2C19 (eż., S-mephenytoin) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Substrati oħra tas-CYP

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti għall-farmakokinetika ta' S-warfarin (substrat CYP2C9) meta jingħataw flimkien ma' zanubrutinib.

#### Għoti flimkien ma' substrati/inibituri tat-trasport

L-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' zanubrutinib žiedu is- $C_{max}$  ta' digoxin (P-gp substrate) b'34% u l-AUC bi 11%. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' rosuvastatin (substrat ta' BCRP) meta ngħata flimkien ma' zanubrutinib.

L-għoti flimkien ta' substrati ta' P-gp orali b'indici terapewtiku dejjaq (eż., digoxin) għandu jsir b'kawtela peress li zanubrutinib jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Abbaži ta' sejbiet f'annimali, BRUKINSA jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal (ara sezzjoni 5.3). In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qegħdin jiehdu BRUKINSA u sa xahar wara li jintemm it-ttrament. Għaldaqstant, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi ħafna waqt li jkunu qed jiehdu BRUKINSA u sa xahar wara li jwaqqfu t-ttrament. Attwalment mhux magħruf jekk zanubrutinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għaldaqstant in-nisa li jkunu qegħdin jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' barriera. Huwa rakkomandat ittestjar tat-tqala għal nisa b'potenzjal riproduttiv qabel ma tinbeda t-terapija.

#### Tqala

Venclyxto m'għandux jintuża waqt it-tqala. M'hemmx dejta dwar l-użu ta' BRUKINSA f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk zanubrutinib jew il-metaboliti tiegħu jigux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u ma sarux studji mhux kliniċi. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-ttrament b'Brukinsa.

#### Fertilità

Ma gie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fil-firien iżda gew osservati anormalitajiet morfoloġiċi fl-isperma u žieda fit-telf wara l-impjantazzjoni b'300 mg/kg/jum (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Brukinsa m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti li kienu qed jieħdu BRUKINSA, ġew irrappurtati gheja, sturdament u astenija, u għandhom jiġu kkunsidrati meta tiġi evalwata l-hila tal-pazjent biex issuq u jhaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li seħħew l-aktar ta' spiss ( $\geq 20\%$ ) kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju<sup>§</sup> (33%), tbenġil<sup>§</sup> (30%), newtrogenija<sup>§</sup> (28%), emorraġġja/ematoma<sup>§</sup> (27%), raxx<sup>§</sup> (23%), u uġiġh muskoluskeletriku<sup>§</sup> (23%) (Tabella 3).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew aktar ( $>5\%$ ) kienu newtrogenija<sup>§</sup> (19%), pulmonite<sup>§</sup> (9%), ipertensjoni (7%), u tromboċitopenija<sup>§</sup> (6%).

Mill-1550 pazjent ittrattati b'zanubrutinib, 2.9 % tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi. Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti li wasslet għal twaqqif tat-trattament kienet pulmonite<sup>§</sup> (1.4%). Seħħet reazzjoni avversa li wasslet għal tnaqqis fid-doża f'5.7% tal-pazjenti..

##### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq tagħrif miġbur minn 1550 pazjent li għandhom tumuri malinni taċ-ċelluli B, inklużi pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (N = 938), makroglobulinemija ta' Waldenström (N = 249), limfoma taċ-ċelluli mantle (N = 140), limfoma taż-żona marginali (N = 93), limfoma follikulari (N = 59) u tipi oħra ta' tumuri malinni taċ-ċellula B (N = 71), li ngħataw kura bi BRUKINSA fi studji kliniċi b'tul medjan ta' esponiment ta' 22.95 xhur.

Reazzjonijiet avversi f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA għal tumuri malinni taċ-ċelluli B huma elenkati hawn taht skont il-is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, reazzjonijiet avversi huma pprezentati bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji kliniċi f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B**

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oghla (%)
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju <sup>§</sup>	Komuni Ħafna (33)	2
	Pulmonite <sup>§#</sup>	Komuni Ħafna (18)	9
	Pulmonite	Komuni Ħafna (12)	7
	Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju	Komuni (5)	<1
	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Komuni Ħafna (12)	2
	Bronkite	Komuni (4)	<1
	Riattivazzjoni tal-epatite B	Mhux Komuni (<1)	<1
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Newtrogenija <sup>§</sup>	Komuni Ħafna (28)	19
	Newtrogenija bid-deni	Komuni (1)	1
	Tromboċitopenija <sup>§</sup>	Komuni Ħafna (16)	6
	Anemija <sup>§</sup>	Komuni Ħafna (14)	5



<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Sturdament <sup>§</sup>	Komuni Hafna (11)	<1
<b>Disturbi kardijaċi</b>	Fibrillazzjoni atrijali u aġitazzjoni	Komuni (3)	1
<b>Disturbi vaskulari</b>	Tbenġil <sup>§</sup>	Komuni Hafna (30)	<1
	Kontużjoni	Komuni Hafna (18)	0
	Petechiae	Komuni (7)	<1
	Purpura	Komuni (5)	<1
	Ekkimożi	Komuni (2)	<1
	Emorraġija/Ematoma <sup>§</sup> #	Komuni Hafna (27)	3
	Ematurja	Komuni Hafna (10)	<1
	Epistassi	Komuni (7)	<1
	Emorraġija gastrointestinali	Mhux Komuni (<1)	<1
	Ipertensjoni <sup>§</sup>	Komuni Hafna (13)	7
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	Sogħla	Komuni Hafna (19)	<1
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Dijarea	Komuni Hafna (19)	2
	Stitikezza	Komuni Hafna (12)	<1
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	Raxx <sup>§</sup>	Komuni Hafna (23)	<1
	Pruritu	Komuni (7)	<1
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux Magħruf	Mhux Magħruf
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Uġiġh muskoluskelettriku <sup>§</sup>	Komuni Hafna (23)	2
	Artralġja	Komuni Hafna (13)	<1
	Uġiġh fid-dahar	Komuni Hafna (10)	<1
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Għeja <sup>§</sup>	Komuni Hafna (16)	1
	Għeja	Komuni hafna (12)	1
	Astenija	Komuni (4)	<1
	Edema periferali	Komuni (7)	<1
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	Sindrome ta' liżi tat-tumur <sup>§#</sup>	Mhux komuni (<1)	<1
<b>Investigazzjonijiet</b>	Tnaqqis fl-ghadd assolut ta' newtrofili <sup>†±</sup>	Komuni hafna (49)	21
	Tnaqqis fil-pjastrini <sup>†±</sup>	Komuni hafna (36)	7
	Tnaqqis fl-emoglobina <sup>†±</sup>	Komuni hafna (23)	4

\* Il-gradji ġew evalwati abbażi tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) verżjoni 4.03.

† Ibbażat fuq kejl tal-laboratorju.

± Il-perċentwali huma bbażati in-numru ta' pazjenti li għandhom kemm valutazzjoni tal-linja bażi disponibbli kif ukoll mill-inqas valutazzjoni waħda wara l-linja bażi.

§ Jinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi

# Tinkludi avvenimenti b'eżitu fatali.

## Popolazzjoni speċjali oħra

### Anzjani

Mill-1550 pazjent li ngħataw il-kura bi BRUKINSA, 61.3% kellhom 65 sena jew aktar. L-inciċenza ta' avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew ogħla kienet kemxejn ogħla fost pazjenti anzjani li ngħataw kura b'zanubrutinib (60.3% tal-pazjenti b'età ≥ 65 kontra 54.0% tal-pazjenti li kellhom < 65 sena). Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u iżgħar fl-età.

## Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BRUKINSA fit-tfal u fl-adolesxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għandhom ma' ġewx determinati.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal BRUKINSA. Għall-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva, immonitorjahom mill-qrib u pprovi t-trattament ta' appoġġ xieraq.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' Bruton tyrosine kinase, Kodiċi ATC: L01EL03.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zanubrutinib huwa inibitur ta' Bruton tyrosine kinase (BTK). Zanubrutinib jifforma rabta kovalenti ma' residwu ta' cysteine fis-sit attiv tal-BTK, li jwassal għal inibizzjoni tal-attività tal-BTK. Il-BTK hija molekula ta' sinjalazzjoni tar-riċettur tal-antiġen taċ-ċellula B (BCR, B-cell antigen receptor) u tal-moġhdijiet tar-riċettur tas-cytokine. Fiċ-ċelluli B, is-sinjalazzjoni tal-BTK tirriżulta f'attivazzjoni tal-moġhdijiet meħtieġa għall-proliferazzjoni, it-traffikar, il-kemotazi u l-adeżjoni taċ-ċelluli B.

### Effetti farmakodinamiċi

#### *Okkupanza tal-BTK f'PBMCs u bijopsiji tal-glandoli limfatiċi*

L-okkupanza medja tal-BTK fi stat stabbli fiċ-ċelluli mononukleari tad-demmi periferali inżammiet f'livell ta' 100% fuq 24 siegħa b'doża totali ta' kuljum ta' 320 mg f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B. L-okkupanza medja tal-BTK fi stat fiss fil-glandoli limfatiċi kienet ta' 94% sa 100% wara d-doża rakkomandata.

#### *Effett fuq l-intervall QT/QTc u l-elettrofizjoloġija kardijaka*

Fid-doži rakkomandati (320 mg darba kuljum jew 160 mg darbtejn kuljum), ma kien hemm l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq l-intervall QTc. F'doża waħda li kienet 1.5 darbiet tad-doża massima rakkomandata (480 mg), zanubrutinib ma estendix l-intervall QT għal kwalunkwe punt klinikament rilevanti (jiġifieri,  $\geq 10$  msec).

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Pazjenti b'Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BRUKINSA fil-WM ġew evalwati fi studju open-label, multiċentriku, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabel zanubrutinib u ibrutinib (Studju ASPEN) f'pazjenti li qatt ma rċievew inibitur BTK qabel. Il-pazjenti eliġibbli kellhom mill-inqas 18-il sena b'dijanjozi istoloġika klinika u definita ta' WM refrattarja/li tirkadi jew li qatt ma ħadu kura, meta t-tabib li jjeħu ħsieb tal-kura tagħhom iqishom bħala mhux adattati għal korsijiet ta' kimo-immunoterapija standard. Il-pazjenti

kellhom jissodisfaw tal-anqas kriterju wiehed għall-kura skont il-kriterji tal-bord tal-konsensus mis-Seba' Workshop Internazzjonali dwar il-Makroglobulinemja ta' Waldenström (IWWM, International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia) u għandhom mard li jista' jitkejjel, kif definit minn livell ta' IgM fis-serum >0.5 g/dl. Pazjenti b' mutazzjoni tal-MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>) ġew assenjati għal Koorti 1 (N = 201) u ntgħażlu b'mod każwali f'proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum (Parti A) jew 420 mg ta' ibrutinib darba kuljum (Parti B) sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossicità ma tkunx aċċettabbli. L-individwi li nstab li għandhom MYD88 ta' tip selvaġġ (MYD88<sup>WT</sup>) permezz ta' sekwenzjar tal-ġeni (stmat li huwa preżenti f'madwar 10% tal-individwi rreġistrati), ġew irreġistrati f'Koorti 2 (N = 28) u rċewew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum fit-tielet parti tal-istudju fejn l-individwi ma ntgħażlux b'mod każwali (Parti C).

Fil-Koorti 1 (MYD88<sup>MUT</sup>), l-età medjana kienet ta' 70 sena (medda, 38 sa 90 sena), b'71 % u 60 % tal-pazjenti ttrattati b'ibrutinib u zanubrutinib rispettivament li kellhom >65 sena. 33 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' zanubrutinib u 22 % fil-fergħa ta' ibrutinib kellhom > 75 sena. 67% kienu rġiel, u 91% kienu Kawkasi. Meta dahlu fl-istudju, 44 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' ibrutinib u 46 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' zanubrutinib kellhom punteġġ għoli tas-Sistema ta' Punteġġ Pronjositiku Internazzjonali (IPSS, International Prognostic Scoring System). Mija u sitta u erbghin pazjent kellhom marda refrattarja jew li tirkadi; l-għadd medjan ta' terapiji li saru qabel kien ta' 1 (medda, 1 sa 8).

Il-kejl tar-rizultat primarju kien ir-rata ta' Rispons Shiha (CR, Complete Response) jew Rispons Parzjali Tajjed Hafna (VGPR, Very Good Partial Response), kif evalwat minn kumitat ta' revizjoni indipendenti (IRC, independent review committee) b'adattazzjoni tal-kriterji ta' rispons aġġornati fis-Sitt IWWM. Il-punti aħharin sekondarji għal Koorti 1 jinkludu r-rata ta' rispons maġġuri (MRR), id-durata tar-rispons, ir-rata ta' CR jew VGPR determinata mill-investigatur, is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

L-ittestjar għas-superjorità tal-punt aħhari primarju ta' VGPR jew rata ta' CR kien jehtieg ittestjar fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja qabel l-ittestjar fis-Sett ta' Analizi ta' ITT. Is-segwitu medjan kien ta' 19.4 xhur. Fil-pazjenti rikaduti/refrattarji, 19.8 % u 28.9 % kisbu VGPR jew CR fuq il-fergħat ta' ibrutinib u zanubrutinib, rispettivament. Il-punt aħhari tal-effikaċja primarja ma kienx sinifikanti fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja (p miż-żewġ naħat = 0.1160). Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-rispons kif ivvalutat mill-IRC għas-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja u ITT. Ir-rispons ġie osservat b'zanubrutinib fis-sottogruppi, inkluż pazjenti ta' MYD88<sup>WT</sup> (Koorti 2) li kellhom VGPR jew rata ta' CR ta' 26.9 % u MRR ta' 50 %.

**Tabella 4: Analizi Primarja tar-Rispons għall-Marda Skont il-Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (Studju ASPEN)**

Kategorija ta' Rispons	Rikaduta/Refrattarja		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
<b>Żmien ta' segwitu medjan, xhur (medda)</b>	18.79 (0.5, 30.0)	18.73 (0.4, 28.7)	19.38 (0.5, 31.1)	19.47 (0.4, 31.2)
<b>CR</b>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>VGPR</b>	16 (19.8)	24 (28.9)	19 (19.2)	29 (28.4)
<b>PR</b>	49 (60.5)	41 (49.4)	58 (58.6)	50 (49.0)
<b>Rata ta' VGPR jew CR, n (%)</b>	<b>16 (19.8)</b>	<b>24 (28.9)</b>	19 (19.2)	29 (28.4)
CI ta' 95% <sup>a</sup>	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Differenza fir-riskju (%) <sup>b</sup>	10.7		10.2	
CI ta' 95% <sup>a</sup>	(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)	
valur p <sup>c</sup>	<b>0.1160</b>			
<b>MRR (PR jew ahjar), n (%)</b>	65 (80.2)	65 (78.3)	77 (77.8)	79 (77.5)
CI ta' 95% <sup>a</sup>	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Differenza fir-riskju (%) <sup>b</sup>	-3.5		-0.5	
CI ta' 95%	(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)	
<b>Tul tar-rispons maġġuri</b>				

Kategorija ta' Rispons	Rikaduta/Refrattarja		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Rata minghajn avvenimenti f% (95% CI) <sup>d</sup> 18-il xahar	85.6 (73.1, 92.6)	87.0 (72.5, 94.1)	87.9 (77.0, 93.8)	85.2 (71.7, 92.6)

Il-perċentwali huma bbażati fuq N.

<sup>a</sup> Intervall ta' kunfidenza ta' 95% Clopper-Pearson, 2-sided.

<sup>b</sup> Differenza komuni ta' Mantel-Haenszel b'intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat bl-approssimazzjoni normali u l-iżball standard ta' Sato stratifikati mill-fatturi ta' stratifikazzjoni għal kull IRT (strati CXCR4 WT u UNK huma kkombinati) u grupp ta' età (≤65 u > 65). Ibrutinib huwa l-grupp ta' referenza.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq test CMH stratifikat skont il-fatturi ta' stratifikazzjoni għal kull IRT (l-istrati CXCR4 WT u UNK huma kkombinati) u skont il-grupp ta' età (≤65 u > 65)

<sup>d</sup> Ir-rati minghajn avveniment huma stmati permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati permezz tal-formula ta' Greenwood.

Abbażi ta' data ta' limitu aġġornata, ir-rata ta' sopravivenza minghajn progressjoni skont il-valutazzjoni mill-investigatur kienet 77.6 % kontra 84.9 % wara 30 xahar (ibrutinib kontra zanubrutinib), bi proporzjon ta' periklu globali stmat ta' 0.734 (95% CI: 0.380, 1.415).

### Pazjenti b'Limfoma taż-Żona Marginali (MZL)

L-effikaċja ta' zanubrutinib giet ivvalutata fi prova ta' Fażi 2, open-label, multiċentrika, ta' fergħa waħda ta' 68 pazjent b'MZL li kienu rievew mill-inqas terapija waħda preċedenti bbażata kontra CD20. Sitta u għoxrin (38.2%) pazjent kellhom MZL ektranodali, 26 (38.2%) kellhom MZL nodali, 12 (17.6%) kellhom MZL tal-milsa, u f'4 (6%) pazjenti, is-sottotip ma kienx magħruf. Zanubrutinib ingħata mill-halq b'doża ta' 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 70 sena (medda: 37 sa 95), u 53 % kienu rġiel. Iż-żmien medjan sad-dijanjożi inizjali kien ta' 61.5 xhur (medda: 2.0 sa 353.6). In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (medda: 1 sa 6), b'27.9% tal-pazjenti li rievew 3 linji jew aktar ta' terapija sistematika; 98.5 % (n=67) tal-pazjenti kienu 12ċevew kimoterapija preċedenti bbażata fuq rituximab u 85.3% (n=58) tal-pazjenti kienu 12ċevew trattament preċedenti b'agenti alkalinati; 5.9% tal-pazjenti (n=4) sarilhom trapjant taċ-ċelluli staminali preċedenti. Tlieta u sittin (92.6%) pazjent kellhom status ta' prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1. Tnejn u għoxrin (32.4%) mill-pazjenti kellhom marda refrattarja meta daħlu fl-istudju.

Ir-rispons tat-tumur kien skont il-Klassifikazzjoni ta' Lugano tal-2014 għaž-żewġ studji, u l-punt tat-tmien tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons globali kif ivvalutata minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC).

**Tabella 3: Riżultati tal-Effikaċja f'Pazjenti b'MZL minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti**

	Studju BGB-3111-214 (N=66)*
ORR (CI ta' 95%)	68% (55.6, 79.1)
CR	26%
PR	42%
DoR medjana f'xhur (CI ta' 95%)	NE (25.0, NE)
Rata ta' DOR Minghajn Avvenimenti <sup>b</sup> wara 24 xahar (CI ta' 95%)	72.9 (54.4, 84.9)
Segwitu medjan tal-istudju f'xhur (Min, Mass)	28.04 (1.64, 32.89)

<sup>a</sup> Żewġ pazjenti f'BGB-3111-214 ma setgħux jiġu evalwati għall-effikaċja minhabba konferma ċentrali ta' trasformazzjoni ta' MZL għal limfoma diffuża taċ-ċellula B kbira.

<sup>b</sup> Ir-rati minghajn avvenimenti ġew stmati bil-metodu Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati bl-użu tal-formula ta' Greenwood.

ORR: rata ta' rispons globali, CR: rispons shih, PR: rispons parzjali, DoR: durata tar-rispons, CI: intervall ta' kunfidenza, NE: ma jistax jiġi stmat

F'BGB-3111-214, iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 2.79 xhur (medda: 1.7 sa 11.1 xhur). Wara żmien ta' segwitu medjan tal-istudju ta' 28.04 xhur (medda: 1.64 sa 32.89 xhur), id-durata medjana tar-rispons (DOR) kif ivvalutata mill-IRC ma ntlahqitx (CI ta' 95 % ta' 25.0 xhur sa NE), u total ta' 72.9 % (CI ta' 95 % 54.4 sa 84.9) ta' dawk li wiegħbu kienu stmati li kienu mingħajr avvenimenti wara 24 xahar mir-rispons inizjali.

Ir-rati ta' rispons globali osservati kienu simili fit-tliet sottotipi differenti ta' MZL (ekstranodali, nodali, tal-milsa).

#### *Pazjenti b'Leukimja Limfoċitika Kronika (CLL)*

L-effikaċja ta' BRUKINSA f'pazjenti b'CLL ġiet evalwata f'żewġ provi kkontrollati randomizzati.

#### *BGB-3111-304: Studju Internazzjonali, ta' Fażi 3, Open-label, Randomizzata ta' Zanubrutinib Imqabbel ma' Bendamustine flimkien ma' Rituximab (BR) f'Pazjenti b'CLL Mhux Ittratta Preċedentement.*

BGB-3111-304 huwa prova randomizzata, multicentrika, open-label, b'kontroll attiv ta' Fażi 3 ta' monoterapija ta' zanubrutinib u bendamustine flimkien ma' rituximab f'479 pazjent b'CLL mhux ittrattata preċedentement mingħajr thassir ta' 17p (del(17p)) (fergħat A u B; Koorti 1). BGB-3111-304 fergħa C (Koorti 2) huwa prova multicentrika b'fergħa waħda ta' monoterapija ta' zanubrutinib f'110 pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement b'del(17p) ikkonfermata ċentralment.

Iż-żewġ Koorti rreġistraw pazjenti ta' età ta' 65 sena jew aktar kif ukoll pazjenti ta' età bejn 18 u 65 sena li ma kinux adattati għal kimoimmunoterapija bi fludarabine, cyclophosphamide u rituximab (FCR).

Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħa A (zanubrutinib) u l-fergħa B (BR) tal-Koorti 1. Fiż-żewġ fergħat, l-età medjana kienet ta' 70.0 snin, bi proporzjon kemxejn ogħla ta' pazjenti ta'  $\geq 75$  sena (26.1%) fil-fergħa A meta mqabbel mal-fergħa B (22.3%) u proporzjon kemxejn aktar baxx ta' pazjenti ta' 65-75 sena (55.2%) fil-fergħa A meta mqabbel mal-fergħa B (58.4%). Fil-Koorti 1, 92.7 % tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1 (93.7% fil-fergħa A u 91.6% fil-fergħa B). Fil-Koorti 2 (fergħa C ta' zanubrutinib), 87.3 % tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1.

Il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi wkoll kienu ġeneralment simili bejn il-fergħa A (zanubrutinib) fil-Koorti 1 u l-fergħa C (zanubrutinib) fil-Koorti 2.

Fil-Koorti 1, ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-età (< 65 sena kontra  $\geq 65$  sena), l-istadju Binet (C versus A jew B), l-istat mutazzjonali tal-katina tqila tar-reġjun varjabbli tal-immunoglobulina (IGHV) (b'mutazzjoni kontra mhux b'mutazzjoni), u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' Fuq kontra l-Ewropa kontra l-Asja-Paċifiku). Ġew randomizzati total ta' 479pazjent (sett ta' analiżi b'intenzjoni li jiġu ttrattati [ITT]), 241 għal monoterapija kontinwa ta' zanubrutinib u 238 għal 6 ċikli ta' terapija b'bendamustine u rituximab (BR).

Fil-Koorti 1, il-pazjenti fil-fergħa A ta' zanubrutinib irċevew 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Fil-fergħa B, il-pazjenti rċevew bendamustine f'doża ta' 90 mg/m<sup>2</sup>/jum fl-ewwel jumejn ta' kull ċiklu għal 6 ċikli u rituximab f'doża ta' 375 mg/m<sup>2</sup> għa Ċiklu 1, u f'doża ta' 500 mg/m<sup>2</sup> għal Ċikli 2 sa 6. Kull ċiklu ta' trattament kien jikkonsisti f'madwar 28 jum.

Fil-Koorti 2 (fergħa C), il-pazjenti rċevew zanubrutinib 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Għall-Koorti 1, il-punt tat-tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), ivvalutata minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti (IRC). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu r-rata ta' rispons globali bbażata fuq valutazzjoni tal-IRC.

Fil-Koorti 1, it-tul medjan ta' segwitu għall-PFS kien ta' 25.0 xahar (medda: 0.0 sa 41.4). Ir-rata tal-PFS wara 24 xahar kienet ta' 85.5 % (95% CI: 80.1, 89.6) għal zanubrutinib u 69.5 % (95% CI: 62.4, 75.5) għall-BR. Fil-Koorti 2, it-tul medjan ta' segwitu għall-PFS kien ta' 27.9 xhur (medda: 1.0 sa 38.8) u r-rata tal-PFS wara 24 xahar kienet ta' 88.9 % (95% CI: 81.3, 93.6). L-ORR ivvalutata mill-IRC fil-Koorti 2 kienet ta' 90.0 % (95% CI: 82.8, 94.9). Iż-żmien medjan għal rispons parzjali jew oghla kif ivvalutat mill-IRC kien ta' 2.89 xhur (medda: 1.8, 14.2) u ta' 2.86 xhur (medda: 1.9, 13.9) fil-fergħa ta' zanubrutinib ta' Koorti 1 u Koorti 2, rispettivament.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-koorti 1 huma pprezentati fit-Tabella 6. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS għaž-żewġ ferġhat fil-Koorti 1 huma murija fil-Figura 1.

**Tabella 6: Riżultati tal-Effikaċja f'BGB-3111-304**Error! No document variable supplied.

Punt tat-Tmiem	Koorti 1* Pazjenti mingħajr Del(17p)	
	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustine + Rituximab (N=238)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni <sup>†</sup>		
Numru tal-Avvenimenti, n (%)	36 (14.9)	71 (29.8)
Progressjoni tal-Marda, n (%)	27 (11.2)	59 (24.8)
Mewt, n (%)	9 (3.7)	12 (5.0)
Medjan (95% CI), xhur <sup>a</sup>	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.42 (0.28, 0.63)	
Valur p <sup>c</sup>	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali <sup>†</sup> % (95% CI)	94.6% (91.0, 97.1)	85.3% (80.1, 89.5)

Rata ta' Rispons Globali: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: rispons shih, CRi: rispons shih bi rkupru ematopojetiku mhux komplut, nPR: rispons parzjali nodulari, PR: rispons parzjali, PR-L: rispons parzjali b'limfocitoma, CI: intervall ta' kunfidenza, NE: mhux smat, iż-żmien medjan ta' segwitu għall-PFS kien ta' 25.0 xahar (95% CI: 24.6, 25.2).

\* Sett ta' analiżi ITT

<sup>†</sup> Ivvalutata minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti.

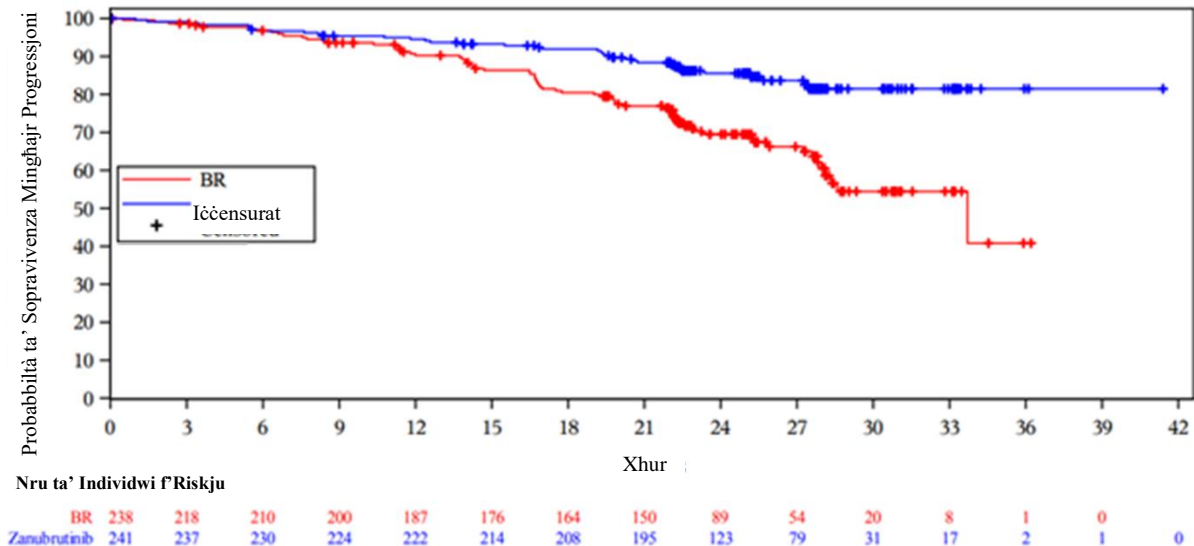
<sup>a</sup> Ibbażata fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Ibbażat fuq mudell stratifikat ta' rigressjoni ta' Cox b' bendamustine + rituximab bhala l-grupp ta' referenza.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

F'analisi ad hoc aġġornata b'segwitu medjan ta' 33.5 xhur għall-PFS, il-PFS ivvalutata mill-investigatur baqghet konsistenti mal-analiżi primarja b'HR ta' 0.33 (95% CI: 0.22 sa 0.48, P deskrittiv ta' <0.0001) fil-fergħa ta' zanubrutinib fuq il-fergħa ta' BR. Il-PFS medjana ma ntlahqitx bil-fergħa ta' zanubrutinib u kienet ta' 39.2 xhur għall-fergħa ta' BR. F'36 xahar wara l-għażla b'mod każwali, 83.6 % tal-pazjenti ttrattati b'zanubrutinib u 55.1 % b'BR kienu stmati li kienu hielsa mill-progressjoni u hajjin. B'segwitu medjan ta' 35.8 xhur, l-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ fergħat; l-istima tar-rata tal-OS għal 36 xahar kienet ta' 90.9 % (95% CI: 86.3 sa 94.0) fil-fergħa ta' zanubrutinib u ta' 89.5 % (95% CI: 84.2 sa 93.1) fil-fergħa ta' BR, rispettivament.

**Figura 1: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS ivvalutata mill-IRC f'BGB-3111-304 Koorti 1 (popolazzjoni ITT)**



*BGB-3111-305: Studju Randomizzat ta' Fazi 3 ta' Zanubrutinib meta Mqabbel ma' Ibrutinib f'Pazjenti b'CLL Rikaduta/Refrattarja (R/R)*

BGB-3111-305 huwa prova kkontrollata b'mod attiv, randomizzata, multiċentrika, open-label ta' Fazi 3. Din irregiſtrat 652 pazjent b'CLL rikaduta jew refrattarja wara mill-inqas terapija sistemika waħda minn qabel. Il-pazjenti ġew randomizzati għal jew zanubrutinib 160 mg mill-ħalq darbtejn kuljum jew ibrutinib 420 mg mill-ħalq darba kuljum, li tkomplew sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont l-età (< 65 sena kontra ≥ 65 sena), ir-reġjun ġeografiku (iċ-Ċina kontra mhux iċ-Ċina), l-istatus refrattarju (iva jew le), u l-istatus ta' mutazzjoni del(17p)/TP53 (preżenti jew assenti).

Id-demografija tal-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħat ta' trattament fis-sett ta' analiżi ITT u fl-ewwel 415-il pazjent randomizzati.

Fis-sett ta' analiżi ITT, l-età medjana kienet ta' 67.0 sena fil-fergħa ta' zanubrutinib u 68.0 sena fil-fergħa ta' ibrutinib. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ fergħat kellhom PS tal-ECOG ta' 0 jew 1 (97.9% fil-fergħa ta' zanubrutinib; 96.0% fil-fergħa ta' ibrutinib). Ġew osservati demografici u karatteristiċi tal-linja bażi simili fl-ewwel 415-il pazjent randomizzat. In-numru medjan ta' linji preċedenti ta' terapija sistemika huwa ta' 1.0 fil-fergħa ta' zanubrutinib (medda, 1 sa 6) u 1.0 fil-fergħa ta' ibrutinib (medda, 1 sa 8) kemm fis-sett ta' analiżi ITT kif ukoll fl-ewwel 415-il pazjent randomizzat.

Pazjenti li qabel ġew ittrattati b'inibitur BTK ġew esklużi mill-istudju 305 u hija disponibbli data limitata għal zanubrutinib wara trattament preċedenti b'inibitur BCL 2.

Minn total ta' 652 pazjent, 327 ġew assenjati għal monoterapija ta' zanubrutinib, 325 għal monoterapija ta' ibrutinib. L-evalwazzjoni tal-effikaċja hija bbażata fuq l-analiżi interim speċifikata minn qabel tal-ewwel 415-il pazjent randomizzat tal-popolazzjoni ITT. Minn dawn, 207 ġew randomizzati għal monoterapija ta' zanubrutinib, 208 għal monoterapija ta' ibrutinib. Ir-risultati tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 7.

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata ta' rispons globali (ORR, definita bhala rispons parzjali jew aħjar).

Fl-analiżi interim ORR speċifikata minn qabel fl-ewwel 415-il pazjent randomizzati, zanubrutinib wera nuqqas ta' inferjorità (p minn naħa waħda ta' <0.0001) u superjorità (p minn żewġ naħat ta' = 0.0006 minn żewġ naħat) għal ibrutinib fl-ORR tal-punt tat-tmiem primarju speċifikata mill-protokoll u vvalutata minn investigatur. Ir-rispons kif determinat mill-IRC wera wkoll in-nuqqas ta' inferjorità ta' zanubrutinib għal ibrutinib (p < 0.0001 minn naħa waħda). Fl-analiżi finali ORR, l-ORR ivvalutata mill-investigatur tkompli tkun oġhla (79.5% kontra 71.1%) fil-fergħa ta' zanubrutinib meta mqabbel mal-fergħa ta' ibrutinib (p deskrittiv = 0.0133); l-ORR iddeterminata mill-IRC kienet ukoll oġhla b'mod sinifikanti fil-fergħa ta' zanubrutinib meta mqabbel mal-fergħa ta' ibrutinib, u dan juri superjorità (80.4% kontra 72.9%, rispettivament; p minn żewġ naħat = 0.0264).

**Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja f'BGB-3111-305 (Analiżi Finali tas-415 Pazjent Randomizzat Kollha) mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll) u l-Valutazzjoni tal-IRC**

Punt tat-Tmiem	Ivvalutata mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll)		Ivvalutata mill-IRC	
	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Rata ta' Rispons Globali <sup>§</sup> n (%) (95% CI)	162 (78.3) (72.0, 83.7)	130 (62.5) (55.5, 69.1)	158 (76.3) (69.9, 81.9)	134 (64.4) (57.5, 70.9)
Proporzjon tar-rispons <sup>a</sup> (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Nuqqas ta' inferjorità <sup>b</sup>	valur p minn naħa waħda <0.0001		valur p minn naħa waħda <0.0001	
Superjorità <sup>c</sup>	valur p minn żewġ naħat 0.0006		valur p minn żewġ naħat 0.0121	
Tul tar-Rispons <sup>d</sup> : Rata ta' 12-il xahar mingħajr avveniment % (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)

Rata ta' Rispons Globali: CR+CRi+nPR+PR, CR: rispons shih, CRi: rispons shih bi rkupru ematopojetiku mhux komplut, nPR: rispons parzjali nodulari, PR: rispons parzjali, CI: intervall ta' kunfidenza

It-tul medjan tar-rispons kif ivvalutat mill-investigatur ma ntlahaqx fil-fergħa ta' zanubrutinib fl-analiżi finali, iż-żmien medjan ta' segwitu tal-istudju kien ta' 15.31 xhur (medda: 0.1, 23.1) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 15.43 xhur (medda: 0.1, 26.0) fil-fergħa ta' ibrutinib.

<sup>§</sup> L-ittestjar tal-ipoteżi għan-nuqqas ta' inferjorità tal-ORR fl-analiżi finali interim huwa bbażat fuq l-ewwel 415-il pazjent magħżula b'mod każwali b'livell ta' sinifikat minn naħa waħda biss ta' 0.005.

<sup>a</sup> Proporzjon ta' rispons: proporzjon stmat tar-rata ta' rispons globali fil-fergħa ta' zanubrutinib diviża b'dik fil-fergħa ta' ibrutinib.

<sup>b</sup> Test stratifikat kontra proporzjon ta' rispons null ta' 0.8558.

<sup>c</sup> Test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat.

<sup>d</sup> Stima ta' Kaplan-Meier.



Iż-żmien medjan għar-rispons kif ivvalutat mill-investigatur fl-analiżi interim tal-ORR fl-ewwel 415-il pazjent randomizzat kien ta' 5.59 xhur (medda: 2.7, 14.1) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 5.65 xhur (medda: 2.8, 16.7) fil-fergħa ta' ibrutinib. Ir-riżultati vvalutati mill-IRC kienu konsistenti (5.55 xhur kontra 5.63 xhur fil-fergħat ta' zanubrutinib u ibrutinib rispettivament). Fl-analiżi finali tal-ORR fis-652 pazjent randomizzati kollha, iż-żmien medjan għar-rispons baqa' mhux mibdul (5.59 xhur kontra 5.65 xhur kif ivvalutat mill-investigatur u 5.52 xhur kontra 5.62 xhur kif ivvalutat mill-IRC fil-fergħat ta' zanubrutinib u ibrutinib rispettivament).

F'pazjenti b'mutazzjoni del(17p) fl-ewwel 415-il pazjent randomizzati, l-ORR ivvalutata mill-investigatur kienet ta' 83.3 % (95% CI 62.5, 95.3; 20 minn 24 pazjent) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 53.8 % (95% CI 33.4, 73.4; 14 minn 26 pazjent) fil-fergħa ta' ibrutinib. Abbażi tal-valutazzjoni tal-IRC, l-ORR kienet ta' 79.2 % (95% CI 57.8, 92.9; 19 minn 24 pazjent) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 61.5 % (95% CI 40.6, 79.8; 16 minn 26 pazjent) fil-fergħa ta' ibrutinib. Fl-analiżi finali tal-ORR fis-652 pazjent randomizzati kollha, l-ORR ivvalutata mill-investigatur kienet ta' 86.7 % (95% CI 73.2, 94.9; 39 minn 45 pazjent b'mutazzjoni del(17p)) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 56.0 % (95% CI 41.3, 70.0; 28 minn 50 pazjent b'mutazzjoni del(17p)) fil-fergħa ta' ibrutinib. Abbażi tal-valutazzjoni tal-IRC, l-ORR kienet ta' 86.7 % (95% CI 73.2, 94.9; 39 minn 45 pazjent b'mutazzjoni del(17p)) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 64.0 % (95% CI 49.2, 77.1; 32 minn 50 pazjent b'mutazzjoni del(17p)) fil-fergħa ta' ibrutinib.

Għall-PFS fit-total ta' 652 pazjent irregistrati, fiż-żmien tal-analiżi interim tal-ORR, ir-rati ta' 12-il xahar mingħajr avveniment ivvalutati mill-investigatur kienu ta' 93.3 % (95% CI, 89.3, 95.9) għall-fergħa ta' zanubrutinib u 83.1 % (95% CI, 77.3, 87.6) għall-fergħa ta' ibrutinib; ir-rati ta' 12-il xahar mingħajr avveniment ivvalutati mill-IRC kienu ta' 90.4% (95% CI, 85.7, 93.6) għall-fergħa ta' zanubrutinib u 81.7 % (95% CI, 75.8, 86.4) għall-fergħa ta' ibrutinib. Bi żmien medjan ta' segwitu tal-istudju ta' 24.3 xhur (medda: 0.1, 34.1) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 23.8 xhur (medda: 0.1, 37.0) fil-fergħa ta' ibrutinib fl-analiżi finali tal-ORR, ir-rati ta' 24 xahar mingħajr avveniment ivvalutati mill-investigatur kienu ta' 78.4 % (95% CI, 72.3, 83.4) għall-fergħa ta' zanubrutinib u 63.6 % (95% CI, 56.5, 69.8) għall-fergħa ta' ibrutinib, u r-rati ta' 24 xahar mingħajr avveniment ivvalutati mill-IRC kienu ta' 77.4 % (95% CI, 71.2, 82.4) għall-fergħa ta' zanubrutinib u 65.8 % (95% CI, 58.9, 71.9) għall-fergħa ta' ibrutinib.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bi BRUKINSA f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' limfoma limfoplażmatika u għat-trattament ta' neoplazmi maturi taċ-ċelluli B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-konċentrazzjoni massima ta' zanubrutinib fil-plażma ( $C_{max}$ , maximum plasma concentration) u l-erja taħt il-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma matul il-kurva taż-żmien (AUC, area under the plasma drug concentration over time curve) jiżdiedu proporzjonalment fuq medda ta' doża li tvarja minn 40 mg sa 320 mg (0.13 sa darba waħda tad-doża totali rakkomandata kuljum). Ġiet osservata akkumulazzjoni sistemika limitata ta' zanubrutinib wara għoti ripetuti għal gimgha.

Il-medja ġeometrika (%CV) tal-AUC ta' zanubrutinib fi stat fiss ta' kuljum hija 2,099 (42%) ng h/mL wara 160 mg darbtejn kuljum u 1,917 (59%) ng h/mL wara 320 mg darba kuljum. Il-medja ġeometrika (%CV) zanubrutinib fi stat fiss  $C_{max}$  huwa 299 (56%) ng/mL wara 160 mg darbtejn kuljum u 533 (55%) ng/mL wara 320 mg darba kuljum.

### Assorbiment

It- $t_{max}$  medjan ta' zanubrutinib huwa ta' sagħtejn. Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-AUC jew fis- $C_{max}$  ta' zanubrutinib wara l-ġhoti ta' ikla għolja fix-xaħam (madwar 1,000 kalorija b'50% tal-kontenut kaloriku totali ġej mix-xaħam) f'individwi f'saħħithom.

### Distribuzzjoni

Il-volum ġeometriku (% CV) apparenti tad-distribuzzjoni ta' volum fi stat fiss ta' zanubrutinib matul il-faži terminali (Vz/F) kien ta' 522 L (71%). Madwar 94% ta' zanubrutinib jintrabat mal-proteina fil-plażma u l-proporzjon tad-demem mal-plażma kien ta' 0.7-0.8.

### Metabolizmu

Zanubrutinib huwa metabolizzat primarjament minn cytochrome P450(CYP)3A.

### Eliminazzjoni

Il-half-life medja ( $t_{1/2}$ ) ta' zanubrutinib hija bejn wieħed u ieħor 2 sa 4 sigħat wara doża orali waħda ta' zanubrutinib ta' 160 mg jew 320 mg. L-eliminazzjoni apparenti (CL/F) tal-medja ġeometrika (%CV) ta' zanubrutinib mill-halq matul il-faži terminali kienet 128 (61%) L/h. Wara doża waħda ta' 320 mg ta' zanubrutinib radjutikkettat f'individwi f'saħħithom, madwar 87% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar (38% mhux mibdul) u 8% fl-awrina (inqas minn 1% mhux mibdul).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

L-età (19 sa 90 sena; età medja  $65 \pm 12.5$ ) ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1291).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku b'zanubrutinib f'pazjenti taħt it-18-il sena.

#### Sess

Is-sess tal-persuna (872 raġel u 419-il mara) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

#### Razza

Ir-razza (964 Bojod, 237 Asjatiċi, 30 Suwed u 25 kategorizzati bħala Ohrajn) ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

#### Piż tal-ġisem

Il-piż tal-ġisem (36 sa 149 kg, piż medju  $76.5 \pm 16.9$  kg) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1291).

#### Indeboliment tal-Kliewi

Zanubrutinib f'tit li xejn jiġi eliminat mill-kliewi. Abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl]  $\geq 30$  mL/min kif stmat mill-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) ma kellu l-ebda influwenza fuq l-esponiment ta' zanubrutinib. L-analiżi kienet ibbażata fuq 362 pazjenti b'funzjoni tal-kliew normali, 523 b'indeboliment ħafif tal-kliewi, 303 b'indeboliment moderat tal-kliewi, 11 b'indeboliment sever tal-kliewi u wieħed b'ESRD.

L-effetti ta' insufficjenza severa tal-kliewi (CrCl <30 mL/min) u tad-dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib mhumiex magħrufa.

#### Indeboliment tal-fwied

L-AUC totali ta' zanubrutinib żdiedet bi 11% f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh klassi A), b'21% f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi B), u b'60% f'individwi b'indeboliment qawwi tal-fwied. (Child-Pugh klassi C) relattiv għal individwi b'funzjoni normali tal-fwied. L-AUC mhux marbut ta' zanubrutinib żdiedet bi 23% f'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh klassi A), b'43% f'individwi b'indeboliment moderat (Child-Pugh klassi B), u b'194% f'individwi b'indeboliment qawwi tal-fwied. (Child-Pugh klassi C) relattiv għal individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Għet osservata korrelazzjoni sinifikanti bejn il-puntegġ ta' Child-Pugh, l-albumina fis-seru tal-linja bażi, il-bilirubina fis-seru tal-linja bażi u l-hin tal-protrombina tal-linja bażi b'AUC ta' zanubrutinib mhux marbut.

#### Studji in vitro

##### *Enzimi CYP*

Zanubrutinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2B6 u CYP2C8. Zanubrutinib mhumiex induttur ta' CYP1A2.

##### *Għoti flimkien ma' substrati/inibituri tat-trasport*

Zanubrutinib x'aktarx hu substrat ta' P-gp. Zanubrutinib mhumiex substrat jew inibitur ta' OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, jew OATP1B3.

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Studju *in vitro* wera li l-interazzjoni farmakodinamika potenzjali bejn zanubrutinib u rituximab hija baxxa u zanubrutinib x'aktarx ma jinterferixxix mal-effett ta' ADCC indott mill-antikorp anti-CD20. Studji *in vitro*, *ex vivo* u f'annimali wrew li zanubrutinib ma kellu l-ebda effett jew kellu effetti minimi fuq l-attivazzjoni tal-plejtlits, l-espressjoni tal-glikoproteina u l-formazzjoni tat-trombus.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Effett tossiku ġenerali

Il-profilu tossikoloġiċi ġenerali ta' zanubrutinib kienu kkaratterizzati oralment f'firien Sprague-Dawley għal trattament sa 6 xhur u fi klieb beagle għal trattament sa 9 xhur.

Fi studji b'doži ripetuti fil-firien sa trattament ta' 6 xhur, il-mortalità relatata mal-oġġett tat-test għet innutata bid-doża ta' 1000 mg/kg/jum (81x l-AUC klinika) b'sejbiet istopatoloġiċi fl-apparat gastrointestinali. Sejbiet oħra kienu nnutati l-izjed fil-fixa (atrofija, fibroplażija, emorragija, u/jew infiltrazzjoni taċ-ċelluli infjammatorji) bid-doži ta' ≥ 30 mg/kg/jum (3x l-AUC klinika), fil-ġilda madwar l-imnieher/il-ħalq/l-għajnejn (infiltrazzjoni taċ-ċelluli infjammatorji, erożjoni/ulċera) mid-doża ta' 300 mg/kg/jum (16x l-AUC klinika), u fil-pulmun (preżenza ta' makrofagi fl-alveolari) bid-doża ta' 300 mg/kg/jum. Dawn is-sejbiet kollha treggħu lura kompletament jew parzjalment wara rkupru ta' 6 ġimghat minbarra għas-sejbiet tal-frixa li ma kinux meqjusa klinikament rilevanti.

Fi studji b'doži ripetuti fil-klieb sa trattament ta' 9 xhur, is-sejbiet relatati mal-oġġett tat-test kienu nnutati l-izjed fl-apparat gastrointestinali (ippurgar artab/maħlul/bil-mukus), fil-ġilda (raxx, skulurament aħmar, u ġilda aktar ħoxna/tqaxxir), u fin-noduli limfatiċi assoċjati mesenteriči, mandibulari, u assoċjati mal-imsaren u fil-milsa (tnaqqis tal-limfojdi jew eritrofagoċitozi) bid-doži minn 10 mg/kg/jum (3x l-AUC klinika) sa 100 mg/kg/jum (18x l-AUC klinika). Dawn is-sejbiet kollha treggħu lura kompletament jew parzjalment wara rkupru ta' 6 ġimghat.

#### Karċinogenicità/effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità b'zanubrutinib.

Zanubrutinib ma kienx mutaġeniku f'assaġġ (Ames) tal-mutaġenicità batterjali, ma kienx klastoġeniku f'assaġġ ta' aberrazzjonijiet kromożomiċi fiċ-ċelluli mammiferi (CHO), u lanqas ma kien klastoġeniku f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun *in vivo* fil-firien.

#### Effett tossiku fuq l-iżvilupp u fuq ir-riproduzzjoni

Sar studju kkombinat tal-fertilità maskili u femminili u tal-iżvilupp tal-embrijun bikri fil-firien b'dozi orali ta' zanubrutinib ta' 30, 100 u 300 mg/kg/jum. Ma gie nnutat l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili iżda bl-ogħla doża ttestjata, ġew innutati anormalitajiet morfoloġiċi fl-isperma u zieda fit-telf wara l-impjantazzjoni. Id-doża ta' 100 mg/kg/jum huwa madwar 13-il darba ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem.

Twettqu studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp embriju-fetali kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Zanubrutinib inghata mill-halq lil firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi f'dozi ta' 30, 75, u 150 mg/kg/jum. Ġew osservati malformazzjonijiet fil-qalb (qlub b'2 jew 3 kompartimenti b'incidenza ta' 0.3%-1.5%) fil-livelli kollha tad-doża fl-assenza ta' tossicità materna. Id-doża ta' 30 mg/kg/jum hija bejn wiehied u iehor 5 darbiet ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem.

L-ġhoti ta' zanubrutinib lil fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi f'dozi ta' 30, 70, u 150 mg/kg/jum irriżulta f'telf wara l-impjantazzjoni għall-ogħla doża. Id-doża ta' 70 mg/kg hija bejn wiehied u iehor 25 darba ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem u kienet assoċjata mat-tossicità fl-omm.

Fi studju dwar it-tossicità fl-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, zanubrutinib inghata mill-halq lill-firien f'dozi ta' 30, 75, u 150 mg/kg/jum mill-impjantazzjoni permezz tal-ftim. Il-frieħ mill-gruppi ta' doża medja u għolja kellhom piż tal-ġisem aktar baxx qabel il-ftim, u l-gruppi kollha tad-dozi differenti kellhom sejbiet okulari avversi (eż., katarretti, għajnejn imqabbżin 'il barra). Id-doża ta' 30 mg/kg/kuljum hija bejn wiehied u iehor 5 darbiet ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Sodium lauryl sulfate (E487)  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate

#### Qoxra tal-kapsula

Ġelatina  
Titanium dioxide (E171)

#### Linka għall-istampar

Shellac glaze (E904)  
Iron oxide black (E172)  
Propylene glycol (E1520)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Fliexken tal-HDPE b'għeluq tal- polypropylene reżistenti għat-tfal. Kull fliexkun fih 120 kapsula iebša.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BeiGene Ireland Limited.  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
L-Irlanda  
Tel: +353 1 566 7660  
E-mail [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1576/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

22 ta' Novembru 2021

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapport perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c (7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht::

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiġu kkonfermati aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' zanubrutinib f'pazjenti b'R/R MZL, l-MAH se jissottometti r-rapport finali tal-istudju tal-istudju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Studju BGB-3111-308; studju globali, multiċentriku, ta' fażi 3, open-label, randomizzat ta' zanubrutinib u rituximab kontra lenalidomide u rituximab f'pazjenti b'limfoma taż-żona marginali rikaduta/refrattarja ((NCT05100862).	sa Q4 tal-2028



**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUAN TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin  
Zanubrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli iebsa  
120 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380, l-Irlanda  
Tel. +353 1 566 7660  
Email [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1576/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

BRUKINSA

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin  
zanubrutinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsuli iebsa  
120 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BeiGene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380, l-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1576/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin zanubrutinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu BRUKINSA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BRUKINSA
3. Kif tiehu BRUKINSA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen BRUKINSA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu BRUKINSA u għalxiex jintuża**

BRUKINSA hija mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva zanubrutinib. Dan jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu inibituri tal-protein kinase. Din il-mediċina taħdem billi timblokka t-tyrosine kinase ta' Bruton, proteina fil-ġisem li tgħin liċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jibqgħu haġġin. Billi jimblokka din il-proteina, BRUKINSA jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer u jnaqqas il-veloċità tal-aggravament tal-kanċer.

BRUKINSA jintuża biex jikkura l-makroglobulinemija ta' Waldenström (magħrufa wkoll bħala limfoma limfoplażmatika), kanċer li jaffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha limfoċiti B li jipproduċu wisq proteina msejha IgM.

Din il-mediċina tintuża meta l-marda tkun irritornat, jew it-trattament ma jkunx haġem jew f'pazjenti li ma jistgħux jirċievu kimoterapija flimkien ma' antikorp.

BRUKINSA jintuża wkoll biex jittratta limfoma taż-żona marginali. Dan huwa tip ta' kanċer li jaffettwa wkoll il-limfoċiti B jew iċ-ċelluli B. Fil-limfoma taż-żona marginali, iċ-ċelluli B anormali jimmultiplikaw malajar wisq u jgħixu għal wisq żmien. Dan jista' jikkawża tkabbir tal-organi li huma parti mid-difiżi naturali tal-ġisem bħall-glandoli limfatiċi u l-milsa. Iċ-ċelluli B anormali jistgħu jaffettwaw ukoll diversi organi, bħall-istonku, il-glandola tal-bżieq, it-tirojde, l-għajnejn, il-pulmun, il-mudullun u d-demm. Il-pazjenti jista' jkollhom deni, jonqsu fil-piż, għeja u għaraq billejl, iżda wkoll sintomi li jiddependu minn fejn tiżviluppa l-limfoma. Din il-mediċina tintuża meta l-marda tkun irritornat jew meta t-trattament ma jkunx haġem.

BRUKINSA jintuża wkoll biex jittratta lewkimja limfoċitika kronika (CLL), tip ieħor ta' kanċer li jaffettwa iċ-ċelluli B li jinvolvi l-limfonodi. Din il-mediċina tintuża f'pazjenti li ma għewx ittrattati qabel għal CLL jew meta l-marda tirritorna jew ma tkunx irrirrispondiet għal trattament preċedenti.



## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu BRUKINSA

### Tieħux BRUKINSA

- jekk inti allergiku għal zanubrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek tiehu BRUKINSA:

- jekk qatt kellek tbengil jew fsada mhux tas-soltu jew qiegħed fuq xi medicini jew supplimenti li jzidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni “**Medicini oħra u BRUKINSA**”). Jekk għamilt operazzjoni riċentement jew qed tippjana li tagħmel operazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu BRUKINSA għal żmien qasir (3 sa 7 ijiem) qabel u wara l-operazzjoni jew il-proċedura dentali tiegħek
- jekk għandek rata ta' taħbit tal-qalb irregolari jew għandek storja ta' rata ta' taħbit tal-qalb irregolari jew insuffiċjenza severa tal-qalb, jew jekk tesperjenza waħda minn dawn li ġejjin: qtugħ ta' nifs, dgħufija, sturdament, thoss kollox idur bik, iħossok hażin jew kważi jħossok hażin, uġiġħ fis-sider jew nefha fis-saqajn
- jekk qatt ġejt avżat li inti f'riskju oġhla ta' infezzjonijiet. Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batteriċi jew fungali waqt it-trattament b'BRUKINSA bis-sintomi possibbli li ġejjin: deni, sirdat, dgħufija, konfużjoni, uġiġħ fil-ġisem, sintomi ta' rih jew influwenza, thossok għajjen jew thoss qtugħ ta' nifs, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra).
- jekk qatt kellek jew jista' jkollok l-epatite B. Dan għaliex BRUKINSA jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva. Il-pazjenti jiġu ċċekjati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk kellek xi operazzjoni dan l-aħħar, speċjalment jekk jista' jaffettwa kif tassorbi ikel jew medicini mill-istonku jew l-imsaren tiegħek
- jekk riċentement kellek għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-demmm, taċ-ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet jew tal-plejtlits fid-demmm tiegħek
- jekk fil-passat kellek karċinomi oħra inkluż kanċer tal-ġilda (eż., karċinoma taċ-ċellula bażali jew karċinoma taċ-ċellula skwamuża). Jekk jogħġbok uża protezzjoni kontra x-xemx

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

### Testijiet u kontrolli qabel u matul il-kura

Testijiet fil-laboratorju jistgħu juru limfoċitożi, zieda fiċ-ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti) fid-demmm tiegħek fl-ewwel ftit ġimghat ta' kura. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal ftit xhur. Dan mhux bilfors ifisser li l-kanċer tad-demmm tiegħek qed imur għall-agħar. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demmm tiegħek qabel u waqt il-kura u f'każijiet rari t-tabib jista' jagħtik medicina oħra. Kellem lit-tabib tiegħek dwar xi jfissru r-riżultati tat-test tiegħek.

Sindrome ta' liżi tat-tumur (TLS): Seħħew livelli mhux tas-soltu ta' sustanzi kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament. Dan jista' jwassal għal bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, taħbit tal-qalb anormali, jew aċċessjonijiet. It-tabib tiegħek jew fornitur iehor tal-kura tas-saħħa jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja għal TLS.

### Tfal u adolexxenti

BRUKINSA m'għandux jintuża fit-tfal u fl-adolexxenti, għax mhux probabbli li jaħdem.

### Medicini oħra u BRUKINSA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan jinkludi medicini li tista' tikseb mingħajr riċetta, medicini tal-ħxejjex u supplimenti. Dan għaliex BRUKINSA jista' jaffettwa l-mod li bih xi medicini jaħdmu. Barra minn hekk, xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem BRUKINSA.

**BRUKINSA jista' jgħiegħlek ikollok fsada aktar faċilment.** Dan ifisser li għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu mediċini oħra li jżidu r-riskju ta' fsada. Dan jinkludi mediċini bħal:

- acetylsalicylic acid (aspirina) u anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatories) bħal ibuprofen u naproxen,
- antikoagulanti bħal warfarin, heparin u mediċini oħra għat-trattament jew għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem,
- supplimenti li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada bħal żejt tal-ħut, vitamina E jew żerriegħa tal-kittien.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik (jew mintix ċert), kellek lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehu BRUKINSA.

**Barra minn hekk għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin** – L-effetti ta' BRUKINSA jew mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk tiehu BRUKINSA flimkien ma' xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- antibijotiċi għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi – ciprofloxacina, clarithromycin, erythromycin, nafcillin jew rifampicin
- mediċini għal infezzjonijiet fungali – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
- mediċini għal infezzjoni tal-HIV – efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- mediċina għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar assoċjat mal-kimoterapija - aprepitant
- mediċini għad-dipressjoni – fluvoxamine, St. John's wort
- mediċini msejha inibituri tal-kinazi għat-trattament ta' kanċers oħra – imatinib
- mediċini għal pressjoni għolja tad-demem jew uġiġħ fis-sider – bosentan, diltiazem, verapamil
- mediċini tal-qalb/antiarritmiċi – digoxin, dronedarone, quinidine
- mediċini għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet, għat-trattament tal-epilessija, jew għat-trattament ta' kundizzjoni tal-wiċċ li tikkawża uġiġħ imsejha newralġja trigeminali – carbamazepine, mephenytoin, phenytoin
- mediċini għal emigranji u uġiġħ ta' ras ta' raggruppament - dihydroergotamine, ergotamine
- mediċina għal nġhas estrem u problemi oħra tal-irqad - modafinil
- mediċina għal psikożi u disturb ta' Tourette - pimozide
- mediċini għall-anesteżija – alfentanil, fentanyl
- mediċini msejha aġenti immunosoppressivi – ciclosporin, sirolimus, tacrolimus

### **BRUKINSA ma' ikel**

Il-grapefruit jew il-laring ta' Sevilja (laring qares) għandu jiġi kkunsmat b'kawtela madwar iż-żmien li tiehu BRUKINSA. Dan minhabba li jista' jżid l-ammont ta' BRUKINSA fid-demem tiegħek.

### **Tqala u treddiġħ**

Tinqabadx tqila waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. BRUKINSA m'għandux jintuża waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk BRUKINSA huwiex se jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guġf tiegħek.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt li jirċievu trattament bi BRUKINSA u għal mill-inqas xahar wara t-trattament. Għandu kontraċettivi ta' barriera (eż., kondoms) ma' kontraċettivi ormonali bħal pilloli jew apparati kontraċettivi.

- Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila.
- Treddax waqt li qed tiehu din il-mediċina. BRUKINSA jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tista' tħossok għajjen jew stordut wara li tiehu BRUKINSA, li jista' jaffetwalek il-ħila biex issuq jew tuża magni.

### **BRUKINSA fih sodium**

Din il-medicina fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **3. Kif tiehu BRUKINSA**

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew talispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija 320 mg (4 kapsuli) kuljum, *jew* bħala 4 kapsuli darba kuljum *jew* 2 kapsuli filgħodu u 2 filgħaxija.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża.

Ħu l-kapsuli mill-ħalq b'tazza ilma mal-ikel jew bejn l-iklet.

Ħu l-kapsuli madwar l-istess ħin kuljum.

BRUKINSA jaħdem l-aħjar meta jinbela' s'hih. Għalhekk, ibla' l-kapsuli s'haħ, tiftaħomx, tkissirhomx u tomgħodhomx.

#### **Jekk tiehu BRUKINSA aktar milli suppost**

Jekk tiehu BRUKINSA aktar milli suppost, kellem tabib minnufih. Ħu l-pakkett tal-kapsuli u dan il-fuljett miegħek.

#### **Jekk tinsa tiehu BRUKINSA**

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha fil-ħin skedat li jmiss u kompli l-iskeda normali. Jekk tiehu BRUKINSA darba kuljum, hu d-doża tiegħek li jmiss l-ghada. Jekk tiehu l-medicina darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija u tinsa tohodha filgħodu, hu d-doża tiegħek li jmiss filgħaxija. M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek dwar meta għandek tieġu d-doża li jmiss.

#### **Jekk tieqaf tiehu BRUKINSA**

Tiqafx tieġu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Ieqaf milli tiehu BRUKINSA u għid lit-tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

raxx imqabbeż li jhokk, diffikultà biex tieġu n-nifs, nefha f'wiċċek, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma - jista' jkun li jkollok reazzjoni allergika għall-medicina.

#### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- deni, bard, uġiġ fil-ġisem, thossok għajjen, sintomi ta' riħ jew influwenza, qtuġ ta' nifs, awrina frekwenti u twegġa' - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni (virali, batterjali jew fungali). Dawn jistgħu jinkludu infezzjonijiet fl-immieher, sinus jew gerżuma (infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq), pulmonite jew fl-apparat tal-awrina.
- sturdament
- Sogħla
- tbenġil jew tendenza oġhla ta' tbenġil; tbenġil; kontużjonijiet
- Fsada

- demm fl-awrina
- dijarea; it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik sostituzzjoni ta' fluwidu u melh jew xi medicina oħra
- stitikezza
- raxx tal-ġilda
- uġiġh fil-muskoli u fl-ġhadam
- għeja
- pressjoni għolja tad-demm
- testijiet tad-demm li juru tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm. It-tabib tiegħek għandu jagħmel testijiet tad-demm waqt il-kura bi BRUKINSA biex jiċċekkja n-numru ta' ċelluli tad-demm tiegħek.

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infezzjoni tal-pulum (infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju)
- riattivazzjoni tal-Epatite B (jekk kellek Epatite B, tista' terġa' tfegġ)
- tikek żgħar ta' ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- tinfaraġ
- rata ta' tahbit tal-qalb mġhaġġla, tahbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjef jew mhux ugwali, sturdament, qtugħ ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problem fir-ritmu tal-qalb)
- dgħufija
- ħakk tal-ġilda
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħa
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm b'deni (newtrogenija bid-deni)

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- ħruġ ta' demm mill-imsaren (demm fl-ippurgar)
- seħħew livelli mhux tas-soltu ta' sustanzi kimiċi fid-demm ikkawżati mit-tkissir mġhaġġel ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' liżi tat-tumur)

Mhux Magħruf:

- Ħmura u tqaxxir tal-ġilda f'parti kbira tal-ġisem, li jistgħu jkunu b'ħakk jew b'uġiġh (dermatite esfoljattiva ġeneralizzata)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen BRUKINSA**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih BRUKINSA**

- Is-sustanza attiva hija zanubrutinib. Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate (E487), silica colloidal anhydrous, magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "BRUKINSA fih sodium").
  - qoxra tal-kapsula: ġelatina u titanium dioxide (E171)
  - linka għall-istampar: shellac glaze (E904), iron oxide black (E172) u propylene glycol (E1520).

### **Kif jidher BRUKINSA u l-kontenut tal-pakkett**

BRUKINSA huwa kapsula iebsa ta' lewn abjad jagħti fil-griż, immarkata b'"ZANU 80" b'linka sewda fuq naħa waħda. Il-kapsuli huma pprovduti fi flixxkun tal-plastik b'għeluq rezistenti għat-tfal. Kull flixxkun fih 120 kapsula iebsa.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

BeiGene Ireland Ltd.  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
L-Irlanda  
Tel. +353 1 566 7660  
E-mail [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **Manifattur**

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

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

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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Anness IV**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal zanubrutinib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar id-dermatite esfoljattiva ġeneralizzata minn rapportar spontanju inkluż każ wiehed b'relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u re-challenge pożittivi, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn zanubrutinib u d-dermatite esfoljattiva ġeneralizzata hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott għall-prodotti li fihom zanubrutinib għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar in-newtrogenija bid-deni minn provi kliniċi, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn zanubrutinib u n-newtrogenija bid-deni hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott għall-prodotti li fihom zanubrutinib għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal zanubrutinib, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom zanubrutinib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.