

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

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 bħala 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 bħala trattament tal-ewwel għażla għal pazjenti li ma jistgħux jieħdu kimo-immunoterapija.

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

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

BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma folliculari (FL) rikaduta jew refrattarja li rċevew mill-inqas żewġ terapiji sistemiċi preċedenti.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożologija

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

BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab

Zanubrutinib irid jingħata oralment qabel l-infuzjoni ta' obinutuzumab. Id-doża rakkomandata hija obinutuzumab 1,000 mg ġol-vina f'Jiem 1, 8 u 15 ta' Ċiklu 1, u f'Jum 1 ta' kull čiklu ta' 28 jum minn Ċiklu 2 sa 6. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, obinutuzumab jista' jingħata 100 mg f'Jum 1 u 900 mg f'Jum 2 ta' Ċiklu 1 minflok 1,000 mg f'Jum 1 ta' Ċiklu 1. Iż-żamma ta' obinutuzumab (infuzjoni waħda kull xahrejn sa sentejn) tista' tingħata b'rċetta ta' tabib. Irreferi ghall-SmPC ta' obinutuzumab għal informazzjoni addizzjonal dwar id-dożagg, inkluż premedikazzjoni qabel kull infuzjoni.

Modifikasi fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikasi fid-doża ta' zanubrutinib li huma rakkomandati għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew ogħla huma pprovduti f'Tabella 1.

Tabella 1: Modifikasi fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

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

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

Għall-modifica fid-doża ta' obinutuzumab għar-reazzjonijiet avversi, irreferi ghall-SmPC ta' obinutuzumab.

Modifikasi fid-doża għal terapija konkomitanti

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

Tabella 2: Modifikasi fid-doża rakkomandati meta jingħataw flimkien ma' prodotti mediciinali oħra

CYP3A	prodott mediciinali mogħti fl-istess hin	doża rakkomandata
Inibizzjoni	Inhibitur qawwi ta' CYP3A (eż. posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg darba kuljum
	Inhibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja)	80 mg darbtejn kuljum

CYP3A	prodott medicinali mogħti fl-istess hin	doża rakkomandata
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 tittieħed doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk ma titteħidx doża fil-hin skedat, id-doża li jmiss għandha tittieħed 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 ħafif sa moderat tal-kliewi ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$, stmat minn Cockcroft-Gault). Hemm *data* limitata dwar pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi u ESRD ($n=12$). Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) jew li qeqħdin fuq id-djalisi għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh klassi A) jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi B). Pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat ingħataw il-kura fi studji kliniči ta' BRUKINSA. Id-doża rakkomandata ta' BRUKINSA għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied hija ta' 80 mg mill-ħalq darbejn kuljum. Is-sigurtà ta' BRUKINSA ma gietx 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-effikaċċja ta' BRUKINSA fit-tfal u fl-adolexxenti 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 jiblgħu l-kapsuli sħah mal-ilma, u biex ma jiftħux, 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 ghall-użu

Emorragija

Seħħew avvenimenti emorragiċi serji u fatali f'pazjenti li nghataw kura bi BRUKINSA. Ġew irrapportati avvenimenti ta' fsada ta' Grad 3 jew ogħla li jinkludu emorragija intrakranjali u gastro-intestinali, ematurja u emotorax fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Seħħew avvenimenti ta' fsada ta' kwalunkwe grad,

inkluži purpura u petechiae f'pazjenti b'tumuri ematoloġiči malinni. Il-mekkaniżmu tal-avvenimenti ta' fsada mhux mifhum sew.

BRUKINSA jista' jžid ir-riskju ta' emorraġja f'pazjenti li jircieu terapiji 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 rakkommandat (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-ġħadd shiħ tad-demm. Ikkunsidra r-riskji u l-benefiċċċi tat-terapija antikoagulanti jew kontra l-plejtlits meta tingħata flimkien ma' BRUKINSA. Ikkunsidra il-benefiċċju-riskju taż-żamma ta' zanubrutinib għal minn 3 sa' 7 ijiem qabel u wara l-operazzjoni skont it-tip ta' operazzjoni u r-riskju ta' fsada.

Infezzjonijiet

Seħħew infezzjonijiet fatali u mhux fatali (inkluži infezzjonijiet batteriċi, viralni, fungali, jew sepsis) u infezzjonijiet opportunistici (eż. infezzjonijiet viralni tal-erpete, kriptokokkali, tal-aspergillus u tal-pneumocystis jiroveci) f'pazjenti li nghataw kura bi BRUKINSA. Seħħew infezzjonijiet ta' Grad 3 jew ogħla fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). L-iktar infezzjoni komuni ta' Grad 3 jew ogħla kienet il-pulmonite. Seħħew ukoll infezzjonijiet minħabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B (HBV). Qabel jinbeda t-trattament bi BRUKINSA, għandu jigi 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 serologija pożittiva tal-epatite B, qabel jinebda t-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont l-istandard medici biex tigi 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.

Čitopeniji

Ġew irrappurtati čitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li jinkludu newtropenia, trombočitopenija, u anemija abbaži ta' kejl tal-laboratorju f'pazjenti li nghataw kura bi BRUKINSA (ara sezzjoni 4.8). Issorvelja l-ġħadd shiħ tad-demm kull xahar waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2).

It-tieni tumuri malinni primarji

It-tieni tumuri malinni primarji, inkluž il-karċinoma mhux tal-ġilda, seħħew f'pazjenti b'tumuri ematoloġiči malinni li nghataw kura 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' proteżżejjoni mix-xemx.

Fibrillazzjoni atrijali u taħbit atrijali irregolari

Il-fibrillazzjoni atrijali u t-taħbit atrijali irregolari seħħew f'pazjenti li kellhom tumuri ematoloġiči malinni li nghataw kura bi BRUKINSA, partikolarmen f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku, pressjoni għolja, infezzjonijiet akuti u anzjani (≥ 65 sena). 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 rrappurtat b'mod mhux frekwenti b'monoterapija b'zanubrutinib, partikolarmen f'pazjenti li ġew ittrattati għal-lewkimja limfoċċitika kronika (CLL). Ivvaluta r-riskji rilevanti (eż., piż għoli tat-tumur jew il-livell ta' aċċidu uriku fid-demm) u hu l-prekawzjonijiet xierqa. Immonitorja l-pazjenti mill-qrib u ttratta kif xieraq.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

BRUKINSA fih sodium

Dan il-prodott mediciċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doža, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediciċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

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

Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta’ zanubrutinib fil-plażma

L-użu konkomitanti ta’ BRUKINSA u prodotti mediciċinali li jinibixxu CYP3A b’mod qawwi jew moderat jistgħu jżidu l-esponent ta’ zanubrutinib.

Inhibituri qawwija ta’ CYP3A

L-ghoti flimkien ta’ doži multipli ta’ itraconazole (inhibitur qawwi ta’ CYP3A) f’voluntiera b’saħħithom żied is-C_{max} ta’ zanubrutinib bi 2.6 darbiet u żied l-AUC bi 3.8 darbiet. L-ghoti flimkien ta’ doži multipli ta’ inhibituri qawwija ta’ CYP3A voriconazole u clarithromycin f’pazjenti b’tumuri malinni taċ-ċelluli B irriżulta f’żieda fl-esponent ta’ zanubrutinib bi 3.30 darbiet u 1.92 darbiet għal AUC_{0-24h} b’doža normalizzata u 3.29 darbiet u 2.01 darbiet għal C_{max} b’doža normalizzata, rispettivament.

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

Inhibituri moderati ta’ CYP3A

L-ghoti flimkien ta’ doži multipli ta’ inhibituri moderati ta’ CYP3A fluconazole u diltiazem f’pazjenti b’tumuri malinni taċ-ċelluli B irriżulta f’żieda fl-esponent ta’ zanubrutinib b’1.88 darbiet u 1.62 darbiet għal AUC_{0-24h} b’doža normalizzata u 1.81 darbiet u 1.62 darbiet għal C_{max} b’doža normalizzata, rispettivament.

Jekk għandu jintuża inhibitur moderat ta’ CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, larinġ ta’ Sevilja), naqqas id-doža ta’ BRUKINSA għal 160 mg (żewġ kapsuli) għat-tul tal-użu tal-inhibitur. Immonitorja l-pazjent mill-qrib għal tossiċità u segwi l-gwida ta’ modifika fid-doža kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Inhibituri ħfief ta’ CYP3A

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

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

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta’ zanubrutinib fil-plażma

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

Indutturi ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A) naqqas is-C_{max} ta' zanubrutinib bi 92 % u l-AUC bi 93 % f'individwi b'saħħithom. 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 sejjjoni 4.2). L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' rifabutin (induttur moderat ta' CYP3A) naqqas is-C_{max} ta' zanubrutinib bi 48 % u l-AUC b'44% f'individwi b'saħħithom. Indutturi ħafif ta' CYP3A jistgħu jintużaw b'kawtela matul it-trattament bi BRUKINSA.

Sustanzi li jnaqqsu l-acidu gastriku

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' zanubrutinib meta ngħata flimkien ma' sustanzi li jnaqqsu l-acidu gastriku (inhibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċetturi H2).

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 medicinali substrati.

Substrati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' zanubrutinib naqqas is-C_{max} ta' midazolam (substrat ta' CYP3A) bi 30% u l-AUC b'47%. Prodotti medicinali b'indiċi 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-esponent fil-plażma ta' dawn il-prodotti medicinali.

Substrati ta' CYP2C19

L-ghoti flimkien ta' doži multipli ta' zanubrutinib naqqas is-C_{max} ta' omeprazole (substrat CYP2C19) b'20% u l-AUC b'36%. Prodotti medicinali b'indiċi terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn CYP2C19 (eż., S-mephénytoin) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponent fil-plażma ta' dawn il-prodotti medicinali.

Substrati oħra tas-CYP

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

Għoti flimkien ma' substrati/inhibituri tat-trasport

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċċejżjoni fin-nisa

Abbażi ta' sejbiet f'annimali, BRUKINSA jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal (ara sejjjoni 5.3). In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu qegħdin jieħdu BRUKINSA u sa-xahar wara li jintemmi it-trattament. Għaldaqstant, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw

kontraċettiv effettiv ħafna waqt li jkunu qed jieħdu BRUKINSA u sa xahar wara li jwaqqfu t-trattament. Attwalment mhuwiex magħruf jekk zanubrutinib jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għalda qstant in-nisa li jkunu qiegħdin jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' barriera. Huwa rakkommandat ittestjar tat-tqala għal nisa b'potenzjal riproduttiv qabel ma tinbeda t-terapija.

Tqala

Vençlyxto 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).

Treddiġ

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Brukinsa m'għandu l-ebda effett jew fiti li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti li kienu qed jieħdu BRUKINSA, ġew irrapportati għejja, sturdament u astenija, u għandhom jiġu kkunsidrati meta tīgi evalwata l-ħila tal-pazjent biex isuq u jhaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Monoterapija b'Zanubrutinib

Ir-reazzjonijiet avversi li seħħew l-aktar ta' spiss ($\geq 20\%$) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju[§] (36%), tbengħil[§] (32%), emorraġja/ematoma[§] (30%), newtropenija[§] (30%), uġiġħi muskoluskeletaliku[§] (27%), raxx[§] (25%), pulmonite[§] (24%), dijarea (21%) u soġħla[§] (21%) (Tabella 3).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew aktar ($> 3\%$) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu newtropenija[§] (21%), pulmonite[§] (14%), ipertensjoni[§] (8%), tromboċitopenija[§] (6%), anemija (6%) u emorragija/ematoma[§] (4%).

Mill-1550 pazjent ittrattati b'zanubrutinib, 4.8 % tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba reazzjonijiet avversi. Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti li wasslet għal twaqqif tat-trattament kienet pulmonite[§] (2.6%). Seħħet reazzjoni avversa li wasslet għal tnaqqis fid-doża f'5.0% tal-pazjenti..

Zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kienu tromboċitopenija[§] (37%), newtropenija[§] (31%) u għejja[§] (27%) (Tabella 4).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew aktar ($> 3\%$) ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kien newtropenija[§] (25%), tromboċitopenija[§] (16%), pulmonite[§] (15%) u anemija (5%).

Mill-143 pazjent trattati b'zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab, 4.9% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet il-pulmonite[§] (4.2%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-tnaqqis fid-doża seħħew f'7.0% tal-pazjenti.

Tnaqqis fin-numru ta' pjastrini[†] (ibbażat fuq il-valuri tal-laboratorju) ġie osservat f'65% (gradi kollha) u fi 12% (grad 3 jew 4) tal-pazjenti li rċevel zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab meta mqabel ma' 43% (gradi kollha) u 11% (grad 3 jew 4) f'pazjenti li rċevel obinutuzumab. It-taqqis fin-numru ta' pjastrini tal-gradi kollha u ta' grad 3 jew 4 ġie rrapporat għal 39% u għal 7.8% tal-pazjenti li rċevel monoterapija b'zanubrutinib.

Lista f'tabbera tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq tagħrif miġbur minn 1550 pazjent li għandhom tumuri malinni taċ-ċelluli B, inkluži 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 nghataw kura bi BRUKINSA fi studji kliniči b'tul medjan ta' esponiment ta' 34.41 xhur.

Il-profil tas-sigurtà ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab huwa bbażat fuq id-data tal-istudju ROSEWOOD minn 143 pazjent b'FL trattati bi BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab b'tul medju ta' esponiment ta' 12.35-il xahar.

Ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti li nghataw kura bi BRUKINSA bħala monoterapija jew flimkien ma' obinutuzumab għal tumuri malinni taċ-ċelluli B huma elenkti fit-Tabella 3 u fit-Tabella 4, rispettivament, skont il-is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-grupp ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$); 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 hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi ta' monoterapija b'zanubrutinib irrappurtati fi studji kliniči f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B (n=1,550)

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oħla (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju [§]	Komuni Hafna (36)	2
	Pulmonite ^{§#}	Komuni Hafna (24)	14
	Pulmonite	Komuni Hafna (15)	8
	Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju	Komuni (5)	<1
	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Komuni Hafna (14)	2
	Bronkite	Komuni (4)	<1
	Riattivazzjoni tal-epatite B	Mhux Komuni (<1)	<1
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Newtropenia [§]	Komuni Hafna (30)	21
	Newtropenia bid-den	Komuni (2)	2
	Tromboċitopenija [§]	Komuni Hafna (18)	6
	Anemija [§]	Komuni Hafna (16)	6
Disturbi fis-sistema nervuža	Sturdament [§]	Komuni Hafna (12)	<1

Disturbi kardijači	Fibrillazzjoni atrijali u agitazzjoni	Komuni (5)	2
Disturbi vaskulari	Tbengil [§]	Komuni Hafna (32)	<1
	Kontužjoni	Komuni Hafna (20)	0
	Petechiae	Komuni (7)	<1
	Purpura	Komuni (5)	<1
	Ekkimoži	Komuni (3)	<1
	Emorragija/Ematoma [§] #	Komuni Hafna (30)	3
Disturbi gastro-intestinali	Ematurja	Komuni Hafna (11)	<1
	Epistassi	Komuni (8)	<1
	Emorragija gastrointestinali	Mhux Komuni (<1)	<1
	Ipertensjoni [§]	Komuni Hafna (17)	8
	Dijarea	Komuni Hafna (21)	2
	Stitikezza	Komuni Hafna (14)	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx [§]	Komuni Hafna (25)	<1
	Pruritu	Komuni (8)	<1
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux Magħruf	Mhux Magħruf
	Ugħiġi muskoluskeletaliku [§]	Komuni Hafna (27)	2
	Artralġja	Komuni Hafna (15)	<1
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħiġ fid-dahar	Komuni Hafna (12)	<1
	Għeja [§]	Komuni Hafna (18)	1
	Għeja	Komuni hafna (14)	1
	Astenija	Komuni (4)	<1
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali	Edema periferali	Komuni (9)	<1
	Sogħla	Komuni Hafna (21)	<1
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' liżi tat-tumur ^{§#}	Mhux komuni (<1)	<1
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ghadd ta' newtropili ^{†±}	Komuni hafna (52)	22
	Tnaqqis fil-pjastrini ^{†±}	Komuni hafna (39)	8
	Tnaqqis fl-emoglobina ^{†±}	Komuni hafna (26)	4

* Il-gradi gew evalwati abbaži tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) veržjoni 4.03.

† Ibażat fuq kejl tal-laboratorju.

‡ Il-perċentwali huma bbażati in-numru ta' pazjenti li għandhom kemm valutazzjoni tal-linjal baži disponibbli kif ukoll mill-inqas valutazzjoni wahda wara l-linjal baži.

§ Jinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi

Tinkludi avvenimenti b'eżitu fatali.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab irraportati fl-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212) f'pazjenti b'limfoma follikulari (n=143)

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA		
		Il-Gradi kollha* (%)	Grad ≥3 (%)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju §	Komuni īnfra (14)	<1
	Pulmonite \$#	Komuni īnfra (20)	15
	Pulmonite	Komuni īnfra (13)	11
	Infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju	Komuni (4)	<1
	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina§	Komuni (10)	2
	Bronkite	Komuni (2)	0
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija§	Komuni īnfra (37)	16
	Newtopenija§	Komuni īnfra (31)	25
	Anemija§	Komuni īnfra (12)	5
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament§	Komuni (4)	0
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali u agitazzjoni §	Komuni (3)	1
Disturbi vaskulari	Emorragija/Ematoma §	Komuni īnfra (16)	<1
	Epistassi	Komuni (5)	0
	Ematurja	Komuni (<1)	0
	Tbenġil§	Komuni īnfra (15)	0
	Kontużjoni	Komuni īnfra (8)	0
	Petechiae	Komuni (6)	0
	Purpura	Komuni (2)	0
	Ekkimoži	Komuni (1)	0
	Pressjoni għolja §	Komuni (4)	<1
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni īnfra (19)	3
	Stitikezza	Komuni īnfra (13)	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Raxx§	Komuni īnfra (10)	0
	Pruritu	Komuni (7)	0
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mħux magħruf	Mħux magħruf
Disturbi muskuloskelettriċi u tattessuti konnettivi	Ugħiġi muskoluskeletaliku §	Komuni īnfra (18)	2
	Ugħiġi fid-dahar	Komuni īnfra (11)	<1
	Artralgja	Komuni (4)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja§	Komuni īnfra (27)	1
	Għeja	Komuni īnfra (15)	0
	Astenija	Komuni (12)	<1
	Edema periferali	Komuni (2)	0
Disturbi respiratorji,	Sogħla§	Komuni īnfra (13)	0

toračiči u medjastinali			
Investigazzjoniji et†‡	Tnaqqis fil-pjastrini †‡	Komuni īnfra (65)	12
	Tnaqqis fl-ġħadd ta' newtrofili †‡	Komuni īnfra (48)	18
	Tnaqqis fl-emoglobina †‡	Komuni īnfra (31)	<1

* L-avvenimenti avversi ġew ikklassifikati abbażi tal-Kriterji ta' Terminologija Komuni tal-Istut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE veržjoni 5.0.)

† Ibbażat fuq kejl tal-laboratorju.

‡ Jinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi.

Jinkludi avvenimenti b'eżitu fatali.

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

Popolazzjoni specjali ohra

Anzjani

Mill-1550 pazjent li nghataw il-kura b'monoterapija BRUKINSA, 61.3% kellhom 65 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew oħla kienet kemxejn oħla fost pazjenti anzjani li nghataw kura b'zanubrutinib (69.6% tal-pazjenti b'età ≥ 65 kontra 62.7% 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.

Mill-143 pazjent trattati bi BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab, 42.0% kellhom età ta' 65 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew aktar kienu ffit oħla fost il-pazjenti anzjani trattati b'zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab (70.0% tal-pazjenti fl-età ta' ≥ 65 sena kontra 62.7% tal-pazjenti fl-età ta' < 65 sena). Ma ġiet osservata ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena jew iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendix V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiči, inhibituri ta' Bruton tyrosine kinase, Kodiċi ATC: L01EL03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zanubrutinib huwa inibitor 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-antigen taċ-ċellula B (BCR, B-cell antigen receptor) u tal-mogħdijiet tar-riċettur tas-cytokine. Fiċ-ċelluli B, is-sinjalazzjoni tal-BTK tirriżulta f'attivazzjoni tal-mogħdijiet meħtieġa ghall-proliferazzjoni, it-traffikar, il-kemotaži u l-adeżjoni taċ-ċelluli B.

Effetti farmakodinamici

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

L-okkupanza medja tal-BTK fi stat stabbli fiċ-ċelluli mononukleari tad-demm periferali inżammet 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 rakkodata.

Effett fuq l-intervall QT/QTc u l-elettrofizjologija kardijaka

Fid-doži rakkodata (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 rakkodata (480 mg), zanubrutinib ma estendix l-intervall QT għal kwalunkwe punt klinikament relevanti (jigifieri, ≥ 10 msec).

Effikaċċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' BRUKINSA fil-WM gew evalwati fi studju open-label, multiċentriku, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel zanubrutinib u ibrutinib (Studju ASPEN, BGB-3111-302) f'pazjenti li qatt ma rċievew inibitor BTK qabel. Il-pazjenti eligibbli kellhom mill-inqas 18-il sena b'dijanso istologika klinika u definita ta' WM refrattarja/li tirkadi jew li qatt ma ħadu kura, meta t-tabbib li jieħu hsieb tal-kura tagħhom iqishom bħala mhux adattati għal korsijiet ta' kimo-immunoterapija standard. Il-pazjenti kellhom jissodis faw tal-anqas kriterju wieħed 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^{MUT}) gew assenjati għal Koorti 1 ($N = 201$) u ntgħażlu b'mod każwali f'proporzjon ta' 1:1 biex jircieu 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-tossiċità ma tkunx aċċettabbli. L-individwi li nstab li għandhom MYD88 ta' tip selvaġġ (MYD88^{WT}) permezz ta' sekwenzjar tal-ġeni (stmat li huwa prezenti f'madwar 10% tal-individwi rregistra), gew irregistra f'Koorti 2 ($N = 28$) u rċievew 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^{MUT}), 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 rgiel, u 91% kienu Kawkasi. Meta daħlu fl-istudju, 44 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' ibrutinib u 46 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' zanubrutinib kellhom punteġġ għoli tas-Sistema ta' Punteġġ Pronositiku Internazzjonali (IPSS, International Prognostic Scoring System). Mija u sitta u erbgħin pazjent kellhom marda refrattarja jew li tirkadi; l-ġħadd medjan ta' terapiji li saru qabel kien ta' 1 (medda, 1 sa 8).

Il-kejl tar-riżultat primarju kien ir-rata ta' Rispons Shiha (CR, Complete Response) jew Rispons Parżjali Tajjeb Hafna (VGPR, Very Good Partial Response), kif evalwat minn kumitat ta' reviżjoni indipendentni (IRC, independent review committee) b'adattazzjoni tal-krriteria ta' rispons aġġornati fis-Sitt IWWM. Il-punti aħħarri 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-soprvivenza mingħajr progressjoni (PFS).

L-ittestjar għas-superioritā tal-punt aħħari primarju ta' VGPR jew rata ta' CR kien jeħtieg 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 aħħari tal-effikaċċa primarja ma kienx sinifikanti fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja (p miż-żewġ nahat = 0.1160). Tabella 5 tiġib fil-qosor ir-rispons kif ivvalutat mill-IRC għas-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja u ITT. Ir-rispons ġie osservat b'zanubrutinib fis-sottogruppi, inkluž pazjenti ta' MYD88^{WT} (Koorti 2) li kellhom VGPR jew rata ta' CR ta' 26.9 % u MRR ta' 50 %.

Tabella 5: 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	Zanubrutini b N = 102
Żmien ta' segwitu medjan, xhur (medda)	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)
Rata ta' VGPR jew CR, n (%)	16 (19.8)	24 (28.9)	19 (19.2)	29 (28.4)
CI ta' 95% ^a	(11.7, 30.1)	(19.5, 39.9)	(12.0, 28.3)	(19.9, 38.2)
Differenza fir-riskju (%) ^b		10.7		10.2
CI ta' 95% ^a		(-2.5, 23.9)		(-1.5, 22.0)
valur p ^c	0.1160			
MRR (PR jew ahjar), n (%)	65 (80.2)	65 (78.3)	77 (77.8)	79 (77.5)
CI ta' 95% ^a	(69.9, 88.3)	(67.9, 86.6)	(68.3, 85.5)	(68.1, 85.1)
Differenza fir-riskju (%) ^b		-3.5		-0.5
CI ta' 95%		(-16.0, 9.0)		(-12.2, 11.1)
Tul tar-rispons maġġuri				
Rata mingħajr avvenimenti f'% (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-il xahar				

Il-perċentwali huma bbażati fuq N.

^a Intervall ta' kunkfidenza ta' 95% Clopper-Pearson, 2-sided.

^b Differenza komuni ta' Mantel-Haenszel b'intervall ta' kunkfidenza 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.

^c Ibażat 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)

^d Ir-rati mingħajr avvenimenti huma stmati permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier b'CIs ta' 95 % stmati permezz tal-fomula ta' Greenwood.

Abbażi ta' data ta' limitu aġġornata, ir-rata ta' sopravivenza mingħajr 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-effikaċċa ta' zanubrutinib ġiet ivvalutata fi prova ta' Fażi 2, open-label, multiċentrika, ta' fergħa waħda ta' 68 pazjent b'MZL li kienu rċiew mill-inqas terapija waħda preċedenti bbażata kontra CD20 (studju MAGNOLIA, BGB-3111-214). Sitta u għoxrin (38.2%) pazjent kellhom MZL ekstranodali, 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-ħalq b'doża ta' 160 mg darbejnej kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tosċiċċità inacċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 70 sena (medda: 37 sa 95), u 53 % kienu rġiel. Iż-żmien medjan sad-dijanjozi inizjali kien ta'

61.5 xhur (medda: 2.0 sa 353.6). In-numru medjan ta' trattamenti precedenti kien ta' 2 (medda: 1 sa 6), b'27.9% tal-pazjenti li ricevew 3 linji jew aktar ta' terapija sistematika; 98.5 % (n=67) tal-pazjenti kienu 15ċevew kimoterapija precedenti bbażata fuq rituximab u 85.3% (n=58) tal-pazjenti kienu 15ċevew trattamenti precedenti b'aġġenti alkalinati; 5.9% tal-pazjenti (n=4) sarilhom trapjant taċ-ċelluli staminali precedenti. Tlieta u sittin (92.6%) pazjent kellhom status ta' prestazzjoni ECOG tal-linja baži ta' 0 jew 1. Tnejn u għoxxi (32.4%) mill-pazjenti kellhom marda refrattarja meta daħlu fl-istudju.

Ir-rispons tat-tumur kien skont il-Klassifikazzjoni ta' Lugano tal-2014 għaż-żewġ studji, u l-punt tat-tmiem tal-effikacija primarja kien ir-rata ta' rispons globali kif ivvalutata minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC) (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati tal-Effikaċċja f'Pazjenti b'MZL minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (studju MAGNOLIA)

	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 Mingħajr Avvenimenti ^b 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)

a Żewġ pazjenti f'BGB-3111-214 ma setgħux jiġu evalwati għall-effikacija minħabba konferma ċentrali ta' trasformazzjoni ta' MZL għal limfoma diffuża taċ-ċellula B kbira.

b Ir-rati mingħajr avvenimenti gew stmati bil-metodu Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati bl-użu tal-fórmula ta' Greenwood. ORR: rata ta' rispons globali, CR: rispons shiħ, PR: rispons parzjali, DoR: durata tar-rispons, CI: intervall ta' kunkfidenza, 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 ntlaqitx (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 wieġbu 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'Lewkimja Limfocitika Kronika (CLL)

L-effikacija ta' BRUKINSA f'pazjenti b'CLL għiet evalwata f'żewġ provi kkontrollati randomizzati.

Studju SEQUOIA (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 Precedentemente.

Studju SEQUOIA (BGB-3111-304) huwa prova randomizzata, multiċentrika, 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). Fergha C (Koorti 2) huwa prova multiċentrika b'fergħa wahda ta' monoterapija ta' zanubrutinib f'110 pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement b'del(17p) ikkonfermata ċentralment.

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

Il-karatteristici demografici u tal-linja baži kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħa A (zanubrutinib) u l-fergħa B (BR) tal-Koorti 1. Fiż-żewġ ferghat, l-età medjana kienet ta' 70.0 snin, bi proporzjon kemxejn ogħla ta' pazjenti ta' ≥ 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 baži 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 baži ta' 0 jew 1.

Il-karatteristici demografici u tal-linja baži 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 ≥ 65 sena), l-istadju Binet (C versus A jew B), l-istat mutazzjonali tal-katina tqila tar-reġjun varjabbl tal-immunoglobulina (IGHV) (b'mutazzjoni kontra mhux b'mutazzjoni), u r-reġjun ġeografiku (l-Amerika ta' Fuq kontra l-Ewropa kontra l-Asja-Paciċiku). Ĝew randomizzati total ta' 479 pazjent (sett ta' analizi b'intenzjoni li jiġi trtrattati [ITT]), 241 għal monoterapija kontinwa ta' zanubrutinib u 238 għal 6 cikli 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/m²/jum fl-ewwel jumejn ta' kull ciklu għal 6 cikli u rituximab f'doża ta' 375 mg/m² għa Ċiklu 1, u f'doża ta' 500 mg/m² għal Ċiklu 2 sa 6. Kull ciklu 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 centrali indipendentni (IRC). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jikludu 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 parżjali jew ogħla 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-effikċja għall-koorti 1 huma pprezentati fit-Tabella 7. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS għaż-żewġ ferghat fil-Koorti 1 huma murija fil-Figura 1.

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċċja fl-istudju SEQUOIA

	Koorti 1* Pazjenti mingħajr Del(17p)	
Punt tat-Tmiem	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustine + Rituximab (N=238)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni [†]		
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 ^a	NE (NE, NE)	33.7 (28.1, NE)

Koorti 1*		
Pazjenti mingħajr Del(17p)		
Punt tat-Tmiem	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustine + Rituximab (N=238)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI) ^b	0.42 (0.28, 0.63)	
Valur p ^c	<0.0001	
Rata ta' Rispons Globali [†] % (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'limfoċitoma, CI: intervall ta' kunkfidenza, NE: mhux stmat, iż-żmien medjan ta' segwitu ghall-PFS kien ta' 25.0 xahar (95% CI: 24.6, 25.2).

* Sett ta' analizi ITT

† Ivvälutata minn kumitat ta' rieżami centrali indipendentni.

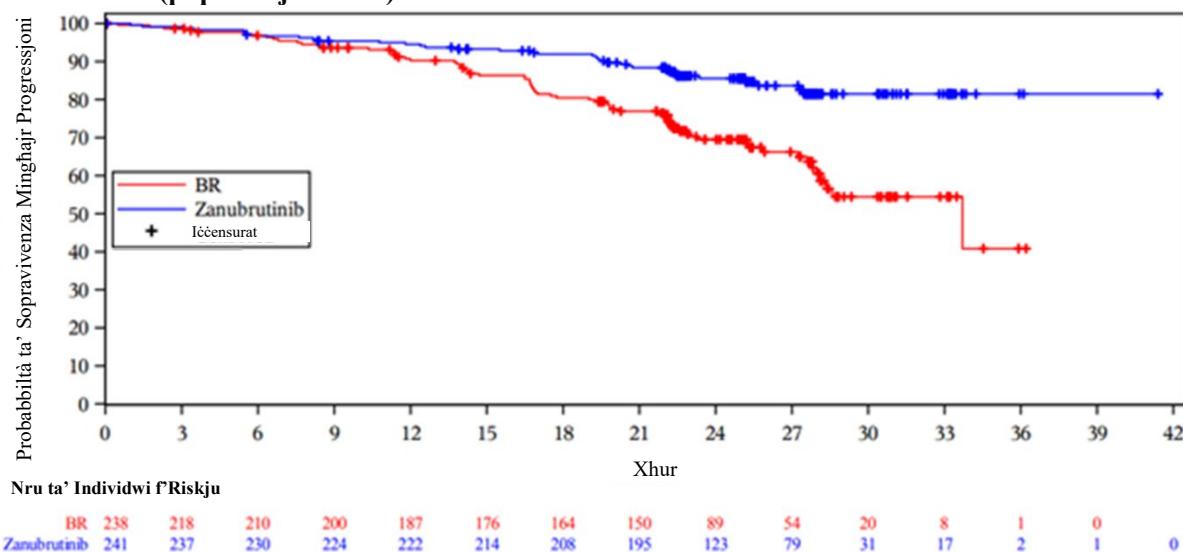
a Ibbażata fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

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

c Ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

F'analizi ad hoc aġġornata b'segwitu medjan ta' 33.5 xhur ghall-PFS, il-PFS ivvalutata mill-investigatur baqgħet konsistenti mal-analizi primaria 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 ntlaħqitx bil-fergħa ta' zanubrutinib u kienet ta' 39.2 xhur ghall-fergħa ta' BR. F'36 xahar wara l-għażla b'mod każwali, 83.6 % tal-pazjenti ttrattati b'zanubrutinib u 55.1 % b'BR kien stmati li kienu hielsa mill-progressjoni u ħajjin. B'segwitu medjan ta' 35.8 xhur, l-OS medjana ma ntlaħqitx għażiż 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 fl-istudju SEQUOIA Koorti 1 (popolazzjoni ITT)



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

Studju ALPINE (BGB-3111-305) huwa prova kkontrollata b'mod attiv, randomizzata, multiċentrika, open-label ta' Faži 3. Din ir-registrat 652 pazjent b'CLL rikaduta jew refrattarja wara mill-inqas terapija sistemika waħda minn qabel. Il-pazjenti gew randomizzati għal jew zanubrutinib 160 mg mill-ħalq darbejn 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-regjun 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-linjal baži u l-karatteristiċi tal-marda kienu ġeneralment ibbilancjati bejn il-fergħat ta' trattament fis-sett ta' analizi ITT u fl-ewwel 415-il pazjent randomizzato.

Fis-sett ta' analizi ITT, l-età medjana kienet ta' 67.0 sena fil-fergħa ta' zanubrutinib u 68.0 sena fil-fergħa ta' ibrutinib. Il-maġgoranza 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 demografiċi u karatteristiċi tal-linjal baži simili fl-ewwel 415-il pazjent randomizzato. 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' analizi ITT kif ukoll fl-ewwel 415-il pazjent randomizzato.

Pazjenti li qabel gew ittrattati b'inhibitur BTK gew eskuži mill-istudju 305 u hija disponibbli *data* limitata għal zanubrutinib wara trattament preċedenti b'inhibitur BCL 2.

Minn total ta' 652 pazjent, 327 gew assenjati għal monoterapija ta' zanubrutinib, 325 għal monoterapija ta' ibrutinib. L-evalwazzjoni tal-effikaċja hija bbażata fuq l-analiżi interim spċificata minn qabel tal-ewwel 415-il pazjent randomizzato tal-popolazzjoni ITT. Minn dawn, 207 gew randomizzati għal monoterapija ta' zanubrutinib, 208 għal monoterapija ta' ibrutinib. Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabu 8.

Il-punt tat-tmiem primarju kien ir-rata ta' rispons globali (ORR, definita bħala rispons parżjali jew ahjar).

Fl-analiżi interim ORR spċificata minn qabel fl-ewwel 415-il pazjent randomizzato, zanubrutinib wera nuqqas ta' inferjoritā (p minn naħha waħda ta' <0.0001) u superjoritā (p minn żewġ naħħat ta' = 0.0006 minn żewġ naħħat) għal ibrutinib fl-ORR tal-punt tat-tmiem primarju spċificata mill-protokoll u vvalutata minn investigatur. Ir-rispons kif determinat mill-IRC wera wkoll in-nuqqas ta' inferjoritā ta' zanubrutinib għal ibrutinib (p < 0.0001 minn naħha waħda). Fl-analiżi finali ORR, l-ORR ivvalutata mill-investigatur tkompli tkun oħla (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 oħla b'mod sinifikanti fil-fergħa ta' zanubrutinib meta mqabbel mal-fergħa ta' ibrutinib, u dan juri superjoritā (80.4% kontra 72.9%, rispettivament; p minn żewġ naħħat = 0.0264).

Tabella 8: Riżultati tal-Effikaċja fl-istudju ALPINE (Analizi 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 [§] 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 ^a (95% CI)	1.25 (1.10, 1.41)		1.17 (1.04, 1.33)	
Nuqqas ta' inferjorità ^b	valur p minn naħha waħda <0.0001		valur p minn naħha waħda <0.0001	
Superjorità ^c	valur p minn żewġ naħat 0.0006		valur p minn żewġ naħat 0.0121	
Tul tar-Rispons ^d : 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' kufidenza

It-tul medjan tar-rispons kif ivvalutat mill-investigatur ma ntlaħaqx fil-fergħa ta' zanubrutinib fl-analizi finali, iż-żmien medjan ta' segwit 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.

[§] L-ittejtjar tal-ipotezi għan-nuqqas ta' inferjorità tal-ORR fl-analizi finali interim huwa bbażat fuq l-ewwel 415-il pazjent magħżula b'mod każwali b'livell ta' sinifikat minn naħha waħda biss ta' 0.005.

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

^b Test stratifikat kontra proporzjon ta' rispons null ta' 0.8558.

^c Test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat.

^d Stima ta' Kaplan-Meier.

Iż-żmien medjan għar-rispons kif ivvalutat mill-investigatur fl-analizi 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-analizi 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. Abbaži 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-analizi 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. Abbaži 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.

Total ta' 652 pazjent gew irregistrati fiż-żmien spċifikat minn qabel tal-analizi finali tal-PFS (data tal-qtugħ 8 ta' Awwissu 2022). Iż-żmien medjan tas-segwit tal-PFS kien 28.1 xhur kif ivvalutat mill-investigatur u 30.7 xhur kif ivvalutat mill-IRC. Zanubrutinib wera superjorità fil-PFS fuq ibrutinib kif ivvalutat kemm mill-investigatur u mill-IRC. Ir-riżultati tal-effikaċċja għall-PFS huma ppreżentati f'Tabu 9, u Pjan Kaplan-Meier kif ivvalutat mill-IRC huwa provdut f'Figura 2.

Tabella 9: Riżultati tal-Effikaċċja fl-istudju ALPINE (analizi finali tal-PFS tas-652 pazjent randomizzat kollha spċifikata minn qabel) mill-Investigatur u l-valutazzjoni tal-IRC (data tal-qtugħ 8 ta' Awwissu 2022)

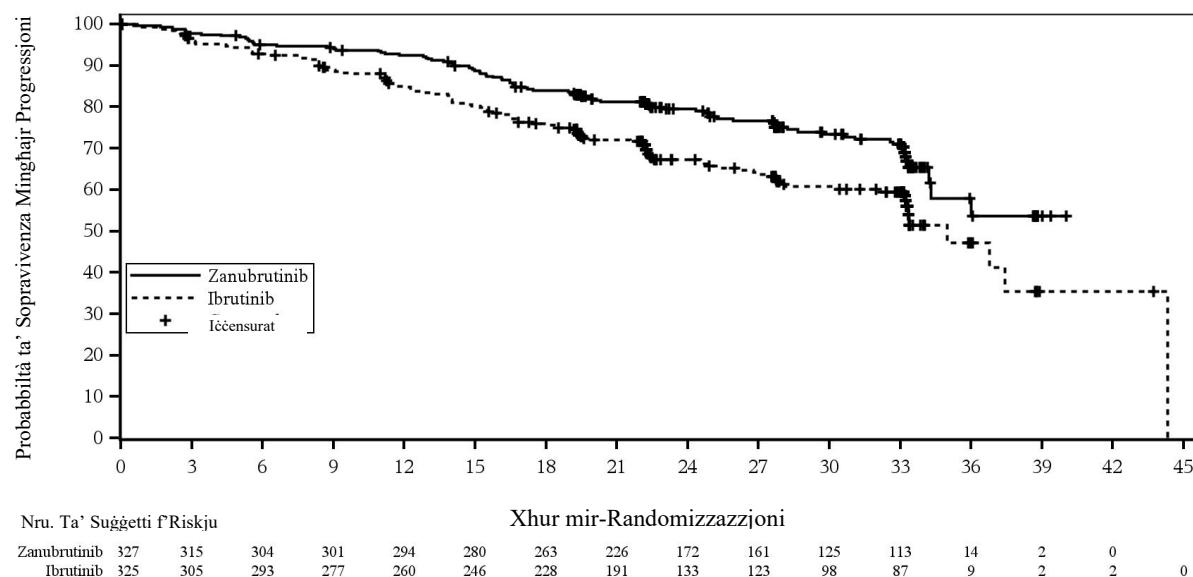
Punt ta' Tmien	Vvalutati minn Investigatur		Ivvalutati indipendentament	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni				
Avvenimenti, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)

Proporzjon ta' Periklu ^a (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	0.65 (0.49, 0.86)
Valur-p b' ^b naħat ^b	0.0024	0.0024

^a Ibażat fuq mudell stratifikati ta' rigressjoni Cox b'ibrutinib bhala l-grupp ta' referenza.

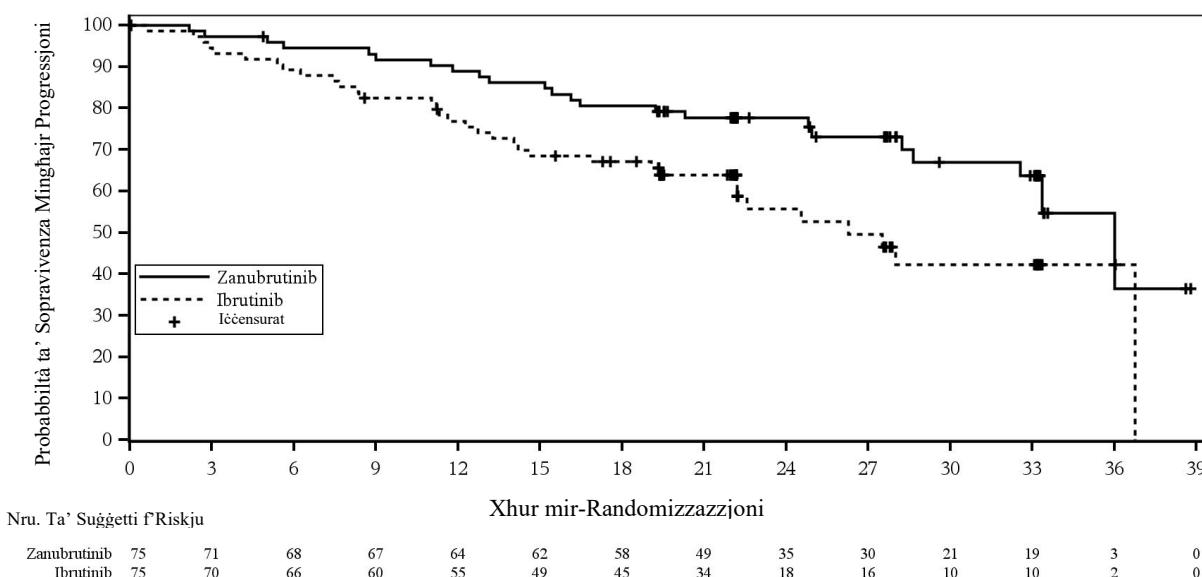
^b Ibażat fuq test stratifikat tal-log-rank.

Figura 2: Pjan Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni mir-Reviżjoni Ċentrali Indipendenti (ITT) (data ta' qtugħ 8 ta' Awwissu 2022)



F'pazjenti b'mutazzjoni del(17p)/TP53, il-proporzjon ta' periklu għal sopravivenza mingħajr progressjoni mill-valutazzjoni tal-investigatur kien 0.53 (95% CI 0.31, 0.88). Skont reviżjoni indipendenti, il-proporzjon ta' periklu kien 0.52 (95% CI 0.30, 0.88) (Figura 3).

Figura 3: Pjan Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Mingħajr Progressjoni mir-Reviżjoni Ċentrali Indipendenti għal pazjenti b'Del 17P jew TP53 (ITT) (data tal-qtugħ 8 ta' Awwissu 2022)



B'segwitu medju stimat ta' 32.8 xhur, is-sopravivenza medja ġeneralis ma ntlahqet fl-ebda grupp b'17% mill-pazjenti jesperenzaw avveniment.

Pazjenti b'Limfoma Follikulari (FL)

L-effikaċja ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kontra obinutuzumab għiet ivvalutata fl-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212), studju multiċentriku ta' fażi 2, open-label, randomizzat. B'mod generali, 217-il pazjent b'limfoma follikulari (FL) ta' Grad 1-3a rikaduta (definita mill-progressjoni tal-marda wara t-testija tal-aktar terapija reċenti) jew refrattarja (definita bħala nuqqas li jinkiseb CR jew PR għall-aktar terapija reċenti) li qabel kien rċevew mill-inqas żewġ terapiji sistemici minn qabel inkluż antikorp anti-CD20 u terapija kombinata xierqa bbażata fuq l-alkili, ġew irreggistrati. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 għal jew zanubrutinib 160 mg oralment darbtejn kuljum sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċċità inaċċettabbli, flimkien ma' obinutuzumab 1,000 mg ġol-vina (fergħa A) jew inkella obinutuzumab waħdu (fergħa B). Obinutuzumab ingħata f'Jum 1,8, u 15 tal-ewwel ciklu, imbagħad f'Jum 1 ta' cikli 2-6. Kull ciklu kien twil 28 jum. Il-pazjenti rċevew żamma fakultattiva ta' obinutuzumab, infużjoni waħda kull ciklu ieħor, għal massimu ta' 20 doža.

Pazjenti randomizzati fil-fergħa ta' obinutuzumab thallew jagħmlu crossover u jircievu l-kombinazzjoni ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab f'każ li sseħħ progressjoni tal-marda jew f'każ ta' nuqqas ta' rispons (definit mill-marda stabbli bħala l-aħjar rispons) wara 12-il ciklu.

Ir-randomizzazzjoni għiet stratifikata skont in-numru ta' linji ta' terapija preċedenti (2 sa 3 kontra >3), stat refrattorju ta' rituximab (iva kontra le), u r-reġjun ġeografiku (Čina kontra pajjiżi oħra).

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linjal bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħa kombinata ta' zanubrutinib u l-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab fil-217-il pazjent randomizzat. L-età medjana kienet ta' 64 sena (medda: 31 sa 88), 49.8% kienu rġiel, u 64.1% kienu Bojud. Il-biċċa l-kbira (97.2%) tal-pazjenti kellhom stat tal-prestazzjoni ECOG fil-linjal bażi ta' 0 jew 1.

Fl-iskrinjar, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu fl-Istadju III jew IV ta' Ann Arbor (179 pazjent [82.5%]). Tmienja u tmenin pazjent (40.6%) kellhom il-marda bulky (definita bħala leżjoni fil-mira tal-linjal bazi ta' ≥ 1 li għandha dijametru ta' ≥ 5 cm). Mija u tlieta u għoxrin pazjent (56.7%) issodisfaw il-kriterji tal-GELF.

In-numru medjan ta' terapija preċedenti kontra l-kanċer kien ta' 3 linji (medda: 2 sa 11-il linja). Il-217-il pazjent kollha rċevew ≥ 2 linji preċedenti ta' terapija li inkludew it-terapija b'rituximab (bħala monoterapija jew flimkien mal-kimoterapija), u 59 mill-217-il pazjent (27.2%) rċevew >3 linji preċedenti ta' terapija. Mill-217-il pazjent, 114 (52.5%) kienu refrattarji għal rituximab (definit bħala n-nuqqas ta' rispons għal, jew il-progressjoni matul, kwalunkwe trattament preċedenti li fih rituximab [monoterapija jew flimkien mal-kimoterapija], jew il-progressjoni fi żmien 6 xħur mill-aħħar doža ta' rituximab, fil-bidu jew fiż-żamma tas-setting tat-trattament). Tnax-il pazjent (5.5%) irċevew obinutuzumab qabel.

Minn total ta' 217-il pazjent, 145 ġew randomizzati għall-fergħa kombinata ta' zanubrutinib u 72 kienu randomizzati għall-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab. Il-ħin ta' segwitu medjan kien ta' 20.21 xahar fil-fergħa ta' zanubrutinib kombinata ma' obinutuzumab u 20.40 xahar fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab. Id-durata medjana ta' esponenti għal zanubrutinib kien ta' 12.16-il xahar.

Mit-72 pazjent randomizzati fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab, 35 għamlu crossover għat-terapija kombinata.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons globali (definit bħala rispons parzjali jew rispons shiħ) kif determinat minn rieżami centrali indipendenti bl-użu tal-Klassifikazzjoni ta' Lugano għall-NHL. Punti tat-tmiem sekondarji ewlenin inkludew id-durata ta' rispons (DOR), is-soprapivenza mingħajr progressjoni (PFS) u s-soprapivenza ġeneral (OS).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 10 u fil-Figura 4

Tabella 10: Riżultati tal-Effikaċja Għal Kull Rieżami Ċentrali Indipendenti (ITT) (studju ROSEWOOD)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Rata ta' Rispons Globali, n (%) (95% CI ^a)	100 (69.0) (60.8, 76.4)	33 (45.8) (34.0, 58.0)
Valur-p ^b		0.0012
CR	57 (39.3)	14 (19.4)
PR	43 (29.7)	19 (26.4)
Tul tar-Rispons (Xhur)		
Medjan (95% CI) ^c	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)
Rata ta' DOR fit-12-il xahar (95% CI) ^d	72.8 (62.1, 80.9)	55.1 (34.4, 71.6)
Rata ta' DOR fit-18-il xahar (95% CI) ^d	69.3 (57.8, 78.2)	41.9 (22.6, 60.1)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Xhur)		
Medjan (95% CI) ^c	28.0 (16.1, NE)	10.4 (6.5, 13.8)

Rata ta' Rispons Globali: CR + PR, CR: rispons shiħ, PR: rispons parpjali

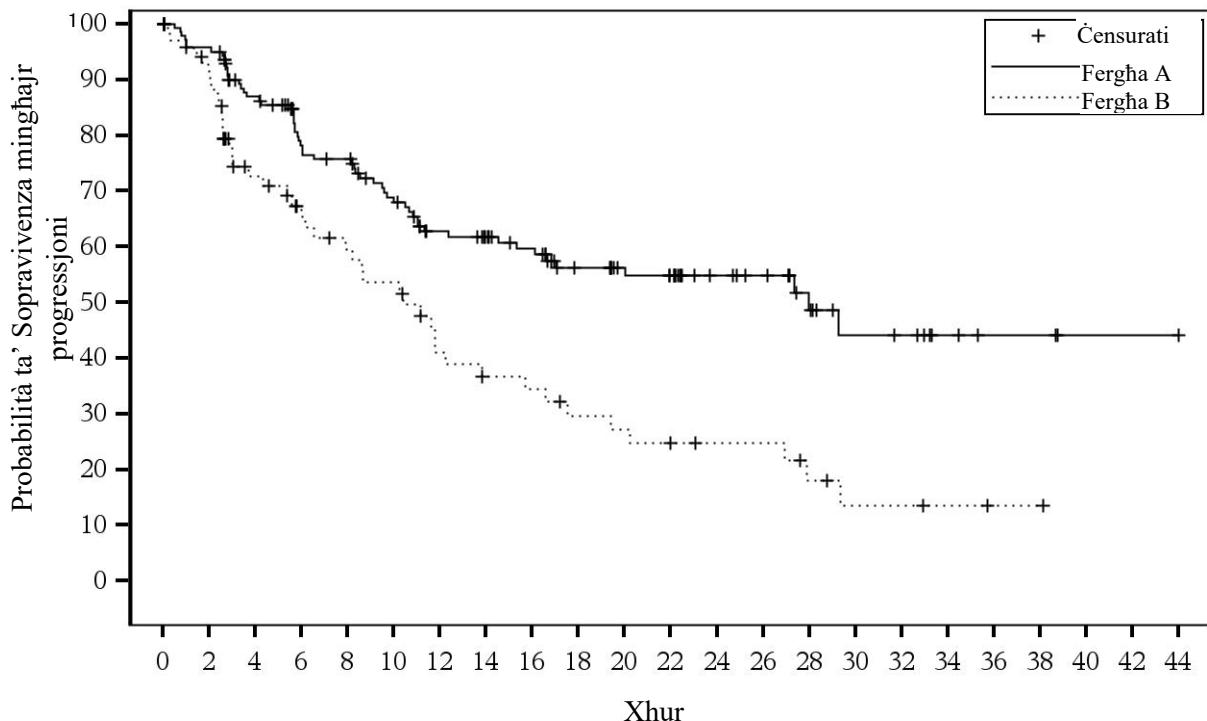
^a Stmat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^b Il-metodu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-istat refrattarju ta' rituximab, numru ta' linji precedenti ta' terapija, u reġjun ġeografiku għal kull IRT.

^c Medjani stmati mill-metodu Kaplan-Meier; 95% CIs stmati mill-metodu Brookmeyer u Crowley.

^d Rati tad-DOR stmati mill-metodu Kaplan-Meier; 95% CIs stmati bl-użu tal-formula ta' Greenwood. Id-DOR ma kienx ikkontrollat għall-iżbalji tat-tip I u s-CIs huma ta' natura nominali.

Figura 4: Il-Grafika ta' Kaplan-Meier Plot tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni mir-Rieżami Ċentrali Indipendenti (ITT)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Fergħa A, Zanubrutinib + Obinutuzumab; Fergħa B, Obinutuzumab

Sopravivenza Ĝenerali

Disgha u għoxrin pazjent (20.0%) fil-fergħa kombinata u 22 pazjent (30.6%) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab mietu. Fit-18-il xahar, ir-rati ta' sopravivenza ġenerali kienu 84.6% (95% CI: 77.1, 89.8) fil-fergħa kombinata u 73.5% (95% CI: 60.7, 82.7) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab. L-analizi OS tista' tiġi mfixkla minn 35 pazjent (48.6%) li għamlu crossover mill-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab ghall-fergħa kombinata.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Il-medja ġeometrika (%CV) tal-AUC ta' zanubrutinib fi stat fiss ta' kuljum hija 2,099 (42%) ng h/mL wara 160 mg darbejn 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 darbejn 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-għoti 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-plažma u l-proporzjon tad-demm mal-plažma kien ta' 0.7-0.8.

Metaboliżmu

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

Eliminazzjoni

Il-half-life medja (t_½) 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-ħalq 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 specjali

Anzjani

L-età (19 sa 90 sena; età medja 65±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 kelli 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 Oħrajn) 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±16.9 kg) ma kelli l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1291).

Indeboliment tal-Kliewi

Zanubrutinib ffit li xejn jiġi eliminat mill-kliewi. Abbaži tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (tnejħiha tal-krejatinina [CrCl] ≥30 mL/min kif stmat mill-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) ma kelli l-ebda influwenza fuq l-esponent 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' insuffiċjenza severa tal-kliewi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 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 ħafif 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) relativi għal individwi b'funzjoni normali tal-fwied. L-AUC mhux marbut ta' zanubrutinib żdied bi 23% f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh klassi A), b'43% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh klassi B), u b'194% f'individwi b'indeboliment qawwi tal-fwied. (Child-Pugh klassi C) relativi għal individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Giet osservata korrelazzjoni sinifikanti bejn il-puntegħ 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 dghajjef ta' CYP2B6 u CYP2C8. Zanubrutinib mhuwiex induttur ta' CYP1A2.

Għoti flimkien ma' substrati/inibituri tat-trasport

Zanubrutinib x'aktarx hu substrat ta' P-gp. Zanubrutinib mhuwiex 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'animali 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-profilo tossikologiċi 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'dozi 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 istopatologiči fl-apparat gastrointestinali. Sejbiet oħra kienu nnutati l-iżjed fil-fixa (atrofija, fibroplazja, emorragja, u/jew infiltrazzjoni taċ-ċelluli infiżżejjek) bid-doża ta' $\geq 30 \text{ mg/kg/jum}$ (3x l-AUC klinika), fil-ġilda madwar l-imnieħer/il-ħalq/l-ghajnejn (infiltrazzjoni taċ-ċelluli infiżżejjek, erożjoni/ulcera) 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 tregħġi lura kompletament jew parżjalment wara rkupru ta' 6 ġimħat minbarra għas-sejbiet tal-frixa li ma kinux meqjusa klinikament rilevanti.

Fi studji b'dozi ripetuti fil-klieb sa trattament ta' 9 xhur, is-sejbiet relatati mal-oġġett tat-test kienu nnutati l-iżjed 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 eritrofagoċiōzi) bid-dożi minn 10 mg/kg/jum (3x l-AUC klinika) sa 100 mg/kg/jum (18x l-AUC klinika). Dawn is-sejbiet kollha tregħġi lura kompletament jew parżjalment wara rkupru ta' 6 ġimħat.

Karčinoġenicità/effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettqux studji dwar il-karčinoġenicità b'zanubrutinib.

Zanubrutinib ma kienx mutaġeniku f'assagġ (Ames) tal-mutaġenicità batterjali, ma kienx klastoġeniku f'assagġ ta' aberrazzjonijiet kromożomiċi fiċ-ċelluli mammiferi (CHO), u lanqas ma kien klastoġeniku f'assagġ 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'doži orali ta' zanubrutinib ta' 30, 100 u 300 mg/kg/jum. Ma ġie nnutat l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili iżda bl-ogħla doża t-testjata, ġew innutati anormalitajiet morfoloġiči fl-isperma u żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni. Id-doża ta' 100 mg/kg/jum huwa madwar 13-il darba ogħla mill-esponent terapewtiku fil-bniedem.

Twettqu studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp embriju-fetali kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Zanubrutinib ingħata mill-ħalq lil firien tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi f'doži ta' 30, 75, u 150 mg/kg/jum. Ĝew osservati malformazzjonijiet fil-qalb (qlub b'2 jew 3 kompartimenti b'inċidenza ta' 0.3%-1.5%) fil-livelli kollha tad-doża fl-assenza ta' tossiċità materna. Id-doża ta' 30 mg/kg/jum hija bejn wieħed u ieħor 5 darbiet ogħla mill-esponent terapewtiku fil-bniedem.

L-ghoti ta' zanubrutinib lil fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi f'doži 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 wieħed u ieħor 25 darba ogħla mill-esponent terapewtiku fil-bniedem u kienet assoċjata mat-tossiċità fl-omm.

Fi studju dwar it-tossiċità fl-iżvilupp ta' qabel u wara t-tweliż, zanubrutinib ingħata mill-ħalq lill-firien f'doži ta' 30, 75, u 150 mg/kg/jum mill-impjantazzjoni permezz tal-ftim. Il-frieh mill-gruppi ta' doża medja u għolja kellhom piż-żgħix aktar baxx qabel il-ftim, u l-gruppi kollha tad-doži differenti kellhom sejbiet okulari avversi (eż.,, katarretti, għajnejn imqabbżin 'il barra). Id-doża ta' 30 mg/kg/kuljum hija bejn wieħed u ieħor 5 darbiet ogħla mill-esponent terapewtiku fil-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

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

Qoxra tal-kapsula

Gelatina
Titanium dioxide (E171)

Linka għall-istampar

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet specjali għall-ħażna

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna specjali.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE b'għeluq tal- polypropylene rezistenti għat-tfal. Kull flixkun fih 120 kapsula iebsa.

6.6 Prekawzjonijiet specjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligijiet 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

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

EU/1/21/1576/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI

22 ta' Novembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabqli għall-hruġ tal-lott

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104, 1118 CL Schiphol, In-Netherlands

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabqli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'rċetta speċjali tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali 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-Аgenzija Ewropea għall-Mediċini.

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
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, multicentriku, ta' fażi 3, open-label, randomizzat ta' zanubrutinib u rituximab kontra lenalidomide u rituximab f'pazjenti b'limfoma taż-żona marġinali rikaduta/refrattarja ((NCT05100862).	sa Q4 tal-2028
L-MAH se jissottometti l-effikaċja aġġornata (ORR, DoR, PFS) u d-data ta' sigurtà tal-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212) bħala impenn wara l-awtorizzazzjoni.	sa Q4 tal-2024

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra**Kartuan ta' Barra****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin
Zanubrutinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, I-Irlanda
Tel. +353 1 566 7660
Email bg.ireland@beigene.com

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

BRUKINSA

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGħrif li Ghandu Jidher fuq il-Pakkett li Jmiss Mal-Prodott
FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin
zanubrutinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX
UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

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

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

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin zanubrutinib

▼ Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidida 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 tieħu 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex 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 tieħu BRUKINSA
3. Kif tieħu BRUKINSA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen 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 jisseqju inhibituri tal-protein kinase. Din il-mediċina taħdem billi timblokk ta-tyrosine kinase ta 'Bruton, proteina fil-ġisem li tgħin liċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jibqgħu ħajjin. Billi jimblokka din il-proteina, BRUKINSA jnaqqas in-numru ta' ċelluli tal-kanċer u jnaqqas il-velocità tal-aggravament tal-kanċer.

BRUKINSA jintuża biex jikkura l-makroglobulinemija ta' Waldenström (magħrufa wkoll bħala limfoma limfoplazmatika), kanċer li jaffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejħa limfociti B li jipproduċu wisq proteina msejħa IgM.

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

BRUKINSA jintuża wkoll biex jittratta limfoma taž-żona marginali. Dan huwa tip ta' kanċer li jaffettwa wkoll il-limfociti B jew iċ-ċelluli B. Fil-limfoma taž-żona marginali, iċ-ċelluli B anormali jimmultiplikaw malajjar wisq u jgħixu għal wi sq 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-ghajnejn, il-pulmun, il-mudullun u d-demm. Il-pazjenti jista' jkollhom deni, jonqsu fil-piż, għejja u għaraq billej, iż-żda wkoll sintomi li jiddependu minn fejn tiżviluppa l-limfoma. Din il-mediċina tintuża meta l-marda tkun irritornat jew meta t-trattament ma jkunx ħadew.

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

BRUKINSA jintuża wkoll għat-trattament tal-limfoma follikulari (FL). L-FL hija kanċer li jikber bil-mod li jaffettwa l-limfoċiċi B. Meta jkollok l-FL, ikollok kwantità kbira minn dawn il-limfoċiċi B fin-noduli limfatiċi, fil-milsa, u fil-mudullun tal-ghad. BRUKINSA jittieħed flimkien ma' mediciċina oħra msejħha “obinutuzumab” meta l-marda titfaċċa lura jew meta l-mediciċini użati qabel ma kinux effettivi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu BRUKINSA

Tieħux BRUKINSA

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek tieħu BRUKINSA:

- jekk qatt kellek tbenġil jew fsada mhux tas-soltu jew qiegħed fuq xi mediciċini jew supplimenti li jżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni “**Mediciċini oħra u BRUKINSA**”). Jekk għamilt operazzjoni riċentement jew qed tippedjana li tagħmel operazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu 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: qtugħi ta' nifs, dghufija, sturdament, thoss kollox idur bik, ihossok hażin jew kważi jhossok hażin, uġiġi fis-sider jew nefha fis-saqajn
- jekk qatt ġejt avżat li inti f'riskju oħla ta' infezzjonijiet. Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batterici jew fungali waqt it-trattament b'BRUKINSA bis-sintomi possibbli li ġejjin: deni, sirdat, dghufija, konfużjoni, uġiġi fil-ġisem, sintomi ta' riħ jew influwenza, thossok ghajjen jew thoss qtugħi ta' nifs, sfurija tal-ġilda jew tal-ġħajnejn (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 sinjal ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk kellek xi operazzjoni dan l-ahħar, specjalment jekk jista' jaffettwa kif tassorbi ikel jew mediciċini mill-istonku jew l-imsaren tiegħek
- jekk riċentement kellek għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-demm, taċ-ċelluli li jiġi għidlu l-infezzjonijiet jew tal-plejtlits fid-demm tiegħek
- jekk fil-passat kellek karċinomi oħra inkluz kancer tal-ġilda (eż., karċinoma taċ-ċellula bażali jew karċinoma taċ-ċellula skwamuža). Jekk jogħġibok uža protezzjoni kontra x-xemx

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik (jew mintix ġert), kellem lit-tabib, lill-ispiżjar, jew lill-infermier tiegħek qabel ma tieħu din il-mediciċina.

Testijiet u kontrolli qabel u matul il-kura

Testijiet fil-laboratorju jistgħu jru limfocitozi, żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm (limfociti) fid-demm tiegħek fl-ewwel fit-timxha. Dan huwa mistenni u jista' jdum għal ftit xhur. Dan mhux bilfors ifisser li l-kanċer tad-demm tiegħek qed imur għall-agħar. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-għadd tad-demm tiegħek qabel u waqt il-kura u f'każżejjiet rari t-tabib jista' jagħtik mediciċina 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-demm ikkawżati mit-tkissir mgħażżeġ 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 ieħor tal-kura tas-saħħha jista' jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja għal TLS.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u BRUKINSA

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

BRUKINSA jista' jgiegħlek ikkollok fsada aktar faciement. Dan ifisser li għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tieħu medicini oħra li jżidu r-riskju ta' fsada. Dan jinkludi mediċini bħal:

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

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

Barra minn hekk għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin – L-effetti ta' BRUKINSA jew medicini oħra jistgħu jiġi influenzati jekk tieħu BRUKINSA flimkien ma' xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- antibijotici għat-trattament ta' infel-żonijiet batterici – ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, nafcillin jew rifampicin
- medicini għal infel-żonijiet fungali – fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
- medicini għal infel-żonni tal-HIV – efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir
- medicina għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar assoċjat mal-kimoterapija - aprepitant
- medicini għad-dipressjoni – fluvoxamine, St. John's wort
- medicini msejħha inibituri tal-kinażi għat-trattament ta' kancers oħra – imatinib
- medicini għal pressjoni għolja tad-demm jew uġiġ fis-sider – bosentan, diltiazem, verapamil
- medicini tal-qalb/antiarritmiċi – digoxin, dronedarone, quinidine
- medicini għall-prevenzjoni tal-aċċessjonijiet, għat-trattament tal-epilessija, jew għat-trattament ta' kundizzjoni tal-wiċċi li tikkawża uġiġ imsejħha newralgħa triġeminali – carbamazepine, mephénytoin, phenytoin
- medicini għal emigranji u uġiġ ta' ras ta' raggruppment - dihydroergotamine, ergotamine
- medicina għal ngħas estrem u problemi oħra tal-irqaq - modafinil
- medicina għal psikozi u disturb ta' Tourette - pimozide
- medicini għall-anestežja – alfentanil, fentanyl
- medicini msejħha 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 tieħu BRUKINSA. Dan minħabba li jista' jżid l-ammont ta' BRUKINSA fid-demm tiegħek.

Tqala u treddiġ

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

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

- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila.

- Treddax waqt li qed tieħu din il-mediċina. BRUKINSA jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

BRUKINSA fih sodium

Din il-mediċina fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doža, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

3. Kif tieħu BRUKINSA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew talispīżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doža rakkodata 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-doža.

Hu l-kapsuli mill-ħalq b'tazza ilma mal-ikel jew bejn l-iklief.

Hu l-kapsuli madwar l-istess hin kuljum.

BRUKINSA jaħdem l-ahjar meta jinbela' shiħ. Għalhekk, ibla' l-kapsuli sħaħ, tiftahomx, tkissirhomx u tomgħodhomx.

Jekk tieħu BRUKINSA aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu BRUKINSA

Jekk tinsa tieħu doža, ħudha fil-ħin skedat li jmiss u kompli l-iskeda normali. Jekk tieħu BRUKINSA darba kuljum, hu d-doža tiegħek li jmiss l-ghada. Jekk tieħu l-mediċina darbejnej kuljum, filgħodu u filgħaxja u tinsa toħodha filgħodu, hu d-doža tiegħek li jmiss filgħxija. M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal kull doža li tkun insejt tieħu. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek dwar meta għandek tieħu d-doža li jmiss.

Jekk tieqaf tieħu BRUKINSA

Tiqafx tieħu din il-mediċina sakemm ma jgħidlekx it-tabib biex tagħmel dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbi

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ieqaf milli tieħu BRUKINSA u ghid lit-tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

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

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, uġiġi fil-ġisem, thossox għajjen, sintomi ta' riħ jew influenza, qtugħi ta' nifs,

awrina frekwenti u tweġġa' - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni (viral, batterjali jew fungali). Dawn jistgħu jinkludu infezzjonijiet fl-imnieħer, sinus jew gerżuma (infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq), pulmonite jew fl-apparat tal-awrina.

- tbengħil jew tendenza ogħla ta' tbengħil; kontużjonijiet
- fsada
- uġiġ fil-muskoli u fl-ghadam
- raxx tal-ġilda
- infezzjoni fil-pulmun (infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju)
- sturdament
- dijarea; it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik sostituzzjoni ta' fluwidu u melħ jew xi mediciċina oħra
- sogħla
- għeja
- pressjoni għolja tad-demm
- stitikezza
- demm fl-awrina
- 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 taċ-ċelluli tad-demm tiegħek.

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

- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħin
- tinfaraġ
- ġhakk fil-ġilda
- tikek żgħar ta' ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla, taħbit tal-qalb maqbuż, polz dghajjef jew mhux ugwalli, sturdament, qtugħi ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problem fir-ritmu tal-qalb)
- dgħufija
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm b'deni (newtropenja bid-deni)

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

- riattività tal-Epatite B (jekk kellek Epatite B, din tista' terġa' tfeġġġ)
- ħruġ ta' demm mill-imsaren (demm fl-ippurgar)
- seħħew livelli mhux tas-soltu ta' sustanzi kimiċi fid-demm ikkawżati mit-tkissir mgħażżeġ ġel taċ-ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' liži tat-tumur)

Mhux Magħruf:

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżeen BRUKINSA

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna specjal.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini 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 sejjjoni 2 "BRUKINSA fih sodium").
 - qoxra tal-kapsula: gelatina u titanium dioxide (E171)
 - linka ghall-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-griz, immarkata b'"ZANU 80" b'linka sewda fuq naħha waħda. Il-kapsuli huma pprovduti fi flixkun tal-plastik b'għeluq reżistenti għat-tfal. Kull flixkun fih 120 kapsula iebsa.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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

Manifattur

BeiGene Switzerland GmbH – Dutch Branch
Evert van de Beekstraat 1, 104
1118 CL Schiphol
In-Netherlands

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
BeiGene Belgium SRL
Tél/Tel: 0800 774 047

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Danmark
BeiGene Sweden AB
Tlf: 808 10 660

Deutschland
Beigene Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

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

España
BeiGene Spain, SLU
Tel: 9000 31 090

France
BeiGene France sarl
Tél: 080 554 3292

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

Ireland
BeiGene UK Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland
BeiGene Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia
BeiGene Italy Srl
Tel: 800 588 525

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

BeiGene France sarl
Tél/Tel: 0800 85520

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

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

Nederland
BeiGene Netherlands B.V.
Tel: 08000 233 408

Norge
BeiGene Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich
BeiGene Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska
BeiGene Poland sp. z o. o.
Tel.: 8000 80 952

Portugal
BeiGene 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
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige
BeiGene Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

United Kingdom (Northern Ireland)
BeiGene UK Ltd
Tel: 0800 917 6799

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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