

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab

Zanubrutinib irid jinghata 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 ċiklu ta' 28 jum minn Ċikli 2 sa 6. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, obinutuzumab jista' jinghata 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 (infużjoni waħda kull xahrejn sa sentejn) tista' tinghata b'riċetta ta' tabib. Irreferi għall-SmPC ta' obinutuzumab għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ, inkluż premedikazzjoni qabel kull infużjoni.

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1: Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

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

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

Għall-modifika fid-doża ta' obinutuzumab għar-reazzjonijiet avversi, irreferi għall-SmPC ta' obinutuzumab.

Modifiki fid-doża għal terapija konkomitanti

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

Tabella 2: Modifiki fid-doża rakkomandati meta jinghataw flimkien ma' prodotti mediċinali ohra

CYP3A	Prodott mediċinali mogħti fl-istess hin	Doża rakkomandata
Inibizzjoni	Inibitur qawwi ta' CYP3A (eż. <i>posaconazole</i> , <i>voriconazole</i> , <i>ketoconazole</i> , <i>itraconazole</i> , <i>clarithromycin</i> , <i>indinavir</i> , <i>lopinavir</i> , <i>ritonavir</i> , <i>telaprevir</i>)	80 mg darba kuljum

CYP3A	Prodott mediċinali mogħti fl-istess ħin	Doża rakkomandata
	Inibitur moderat ta' CYP3A (eż., <i>erythromycin</i> , <i>ciprofloxacin</i> , <i>diltiazem</i> , <i>dronedarone</i> , <i>fluconazole</i> , <i>verapamil</i> , <i>aprepitant</i> , <i>imatinib</i> , meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja)	160 mg darba kuljum jew 80 mg darbtejn kuljum
Induzzjoni	Induttur qawwi ta' CYP3A (eż., <i>carbamazepine</i> , <i>phenytoin</i> , <i>rifampicin</i> , <i>St John's wort</i>) Induttur moderat ta' CYP3A (eż., <i>bosentan</i> , <i>efavirenz</i> , <i>etravirine</i> , <i>modafinil</i> , <i>nafcillin</i>);	Evita l-użu fl-istess ħin; Ikkunsidra sustanzi alternattivi b'inqas induzzjoni ta' CYP3A

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda modifika fid-doża mhija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliwi ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$, stmat minn *Cockcroft-Gault*). Hemm data limitata dwar pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi u b'marda renali fl-istadju finali (ESRD, *end-stage renal disease*) ($n=12$). Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) jew li qegħdin fuq id-dijalisi 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 kliniċi ta' BRUKINSA. Id-doża rakkomandata ta' BRUKINSA għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied hija 80 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. Is-sigurtà ta' BRUKINSA ma ġietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh klassi C). Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Emorraġija

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

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

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 għandhom jiġu kkunsidrati.

Infezzjonijiet

Sehhew infezzjonijiet fatali u mhux fatali (inklużi infezzjonijiet batteriċi, virali, fungali, jew *sepsis*) u infezzjonijiet opportunistiċi (eż. infezzjonijiet virali tal-erpete, kriptokokkali, tal-*aspergillus* u tal-*pneumocystis jiroveci*) f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA. Sehhew infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). L-iktar infezzjoni komuni ta' Grad 3 jew oghla kienet il-pulmonite. Sehhew ukoll infezzjonijiet minhabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B (HBV). Qabel jinbeda t-trattament bi BRUKINSA, għandu jiġi stabbilit l-istatus ta' HBV tal-pazjent. Hija rakkomandata konsultazzjoni ma' tabib espert fil-mard tal-fwied għal pazjenti li jittestjaw pożittivi għall-HBV jew li jkollhom seroloġija pożittiva tal-epatite B, qabel jinebda t-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont l-istandards mediċi biex tiġi evitata r-riattivazzjoni tal-epatite B. Ikkunsidra profilassi skont l-istandard tal-kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattati b'mod xieraq.

Ċitopeniji

Ġew irrappurtati ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li jinkludu newtrogenija, tromboċitopenija, u anemija abbażi ta' kejl tal-laboratorju f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA (ara sezzjoni 4.8). L-ġhadd shiħ tad-demmm kull xahar waqt il-kura għandu jiġi mmonitorjat (ara sezzjoni 4.2).

It-tieni tumuri malinni primarji

It-tieni tumuri malinni primarji, inkluż il-karċinoma mhux tal-ġilda, sehhew f'pazjenti b'tumuri ematoloġiċi malinni li ngħataw 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). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw prodotti ta' protezzjoni mix-xemx.

Fibrillazzjoni atrijsali u taħbit atrijsali irregolari

Il-fibrillazzjoni atrijsali u t-taħbit atrijsali irregolari sehhew f'pazjenti li kellhom tumuri ematoloġiċi malinni li ngħataw kura bi BRUKINSA, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku, pressjoni għolja, infezzjonijiet akuti u anzjani (≥ 65 sena). Is-sinjali u s-sintomi għal fibrillazzjoni atrijsali u għal taħbit atrijsali irregolari għandhom jiġu mmonitorjati, u mmaniġġja kif xieraq.

Sindrome ta' liži tat-tumur

Sindrome ta' liži tat-tumur ġie rrapportat b'mod mhux komuni b'monoterapija b'zanubrutinib, partikolarment f'pazjenti li ġew ittrattati għal-lewkimja limfoċitika kronika (CLL) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskji rilevanti (eż., piż għoli tat-tumur jew il-livell ta' aċidu uriku fid-demm) għandhom jiġu vvalutati u għandhom jittieħdu l-prekawzjonijiet xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati 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 mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

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

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

Inibituri qawwija ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' doži multipli ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) f'voluntiera b'saħħithom zied is- C_{max} ta' zanubrutinib bi 2.6 darbiet u zied l-AUC bi 3.8 darbiet. L-għoti flimkien ta' doži multipli ta' inibituri qawwija ta' CYP3A voriconazole u clarithromycin f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' zanubrutinib bi 3.30 darbiet u 1.92 darbiet għal AUC_{0-24h} b'doża normalizzata u 3.29 darbiet u 2.01 darbiet għal C_{max} b'doża normalizzata, rispettivament.

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

Inibituri moderati ta' CYP3A

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

Jekk għandu jintuża inibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja), id-doża ta' BRUKINSA għandha titnaqqas għal 160 mg (żewġ kapsuli) għat-tul tal-użu tal-inibitur. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità u l-gwida ta' modifika fid-doża għandha tiġi segwita kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ħfief ta' CYP3A

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

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

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

Indutturi ta' CYP3A

L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) naqqas is- C_{max} ta' zanubrutinib bi 92 % u l-AUC bi 93 % f'individwi b'saħħithom. L-ġhoti 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. L-użu fl-istess ħin ta' zanubrutinib u indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2). Indutturi ħfief ta' CYP3A jistgħu jintużaw b'kawtela matul it-trattament bi BRUKINSA.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

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

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

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

Substrati ta' CYP3A

L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' zanubrutinib naqqas is- C_{max} ta' midazolam (substrat ta' CYP3A) bi 30% u l-AUC b'47%. Prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn CYP3A (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Substrati ta' CYP2C19

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

Ġhoti flimkien ma' substrati/inibituri tat-trasport

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Monoterapija b'Zanubrutinib

Ir-reazzjonijiet avversi li sehħew l-aktar ta' spiss ($\geq 20\%$) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju^s (36%), tbengil^s (32%), emorraġija/ematoma^s (30%), newtrogenija^s (30%), uġigh muskuloskeletaliku^s (27%), raxx^s (25%), pulmonite^s (24%), dijarea (21%) u sogħla^s (21%) (Tabella 3).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew aktar ($>3\%$) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu newtrogenija^s (21%), pulmonite^s (14%), ipertensjoni^s (8%), tromboċitopenija^s (6%), anemija (6%) u emorraġija/ematoma^s (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^s (2.6%). Sehħet 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^s (37%), newtrogenija^s (31%) u gheja^s (27%) (Tabella 4).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew aktar ($>3\%$) ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kienu newtrogenija^s (25%), tromboċitopenija^s (16%), pulmonite^s (15%) u anemija (5%).

Mill-143 pazjent trattati b'zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab, 4.9% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba reazzjonijiet avversi. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li wasslet għat-twaqqif tat-trattament kienet il-pulmonite^s (4.2%). Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-tnaqqis fid-doża sehhew 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 rċewew zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab meta mqabbel ma' 43% (gradi kollha) u 11% (grad 3 jew 4) f'pazjenti li rċewew obinutuzumab. It-tnaqqis fin-numru ta' pjastrini tal-gradi kollha u ta' grad 3 jew 4 ġie rrapportat għal 39% u għal 7.8% tal-pazjenti li rċewew monoterapija b'zanubrutinib.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq tagħrif miġbur minn 1550 pazjent li għandhom tumuri malinni taċ-ċelluli B, inklużi pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (N = 938), makroglobulinemija ta' Waldenström (N = 249), limfoma taċ-ċelluli mantle (N = 140), limfoma taż-żona marginali (N = 93), limfoma follikulari (N = 59) u tipi oħra ta' tumuri malinni taċ-ċellula B (N = 71), li ngħataw kura bi BRUKINSA fi studji kliniċi b'tul medjan ta' esponiment ta' 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 ngħataw kura bi BRUKINSA b'hala monoterapija jew flimkien ma' obinutuzumab għal tumuri malinni taċ-ċelluli B huma elenkati 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 tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

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

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oghla (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^s	Komuni Hafna (36)	2
	Pulmonite ^{s#}	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

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oghla (%)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja [§]	Komuni Ħafna (30)	21
	Newtropsenja bid-deni	Komuni (2)	2
	Tromboċitopenja [§]	Komuni Ħafna (18)	6
	Anemija [§]	Komuni Ħafna (16)	6
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' liżi tat-tumur ^{§#}	Mhux Komuni (<1)	<1
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament [§]	Komuni Ħafna (12)	<1
Disturbi kardijaċi	Fibrillazzjoni atrijali u aġitazzjoni	Komuni (5)	2
Disturbi vaskulari	Tbengil [§]	Komuni Ħafna (32)	<1
	Kontużjoni	Komuni Ħafna (20)	0
	Petechiae	Komuni (7)	<1
	Purpura	Komuni (5)	<1
	Ekkimożi	Komuni (3)	<1
	Emorraġġja/Ematoma [§] #	Komuni Ħafna (30)	4
	Ematurja	Komuni Ħafna (11)	<1
	Epistassi	Komuni (8)	<1
	Emorraġġja gastrointestinali	Mhux Komuni (<1)	<1
	Ipertensjoni [§]	Komuni Ħafna (17)	8
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Soghla [§]	Komuni Ħafna (21)	<1
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni Ħafna (21)	2
	Stitikezza	Komuni Ħafna (14)	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx [§]	Komuni Ħafna (25)	<1
	Pruritu	Komuni (8)	<1
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux Magħruf	Mhux Magħruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ muskuluskelettriku [§]	Komuni Ħafna (27)	2
	Artralġja	Komuni Ħafna (15)	<1
	Uġiġħ fid-dahar	Komuni Ħafna (12)	<1
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja [§]	Komuni Ħafna (18)	1
	Gheja	Komuni Ħafna (14)	1
	Astenija	Komuni (4)	<1
	Edema periferali	Komuni (9)	<1
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili ^{†±}	Komuni Ħafna (52)	22
	Tnaqqis fil-pjastrini ^{†±}	Komuni Ħafna (39)	8
	Tnaqqis fl-emoglobina ^{†±}	Komuni Ħafna (26)	4

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

[†] Ibbażat fuq kejl tal-laboratorju.

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

[§] Jinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi

Tinkludi avvenimenti b'eżitu fatali.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab irrapportati fl-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212) f'pazjenti b'limfoma follikulari (n=143)

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA		
		II-Gradi kollha* (%)	Grad ≥3 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju [§]	Komuni hafna (14)	<1
	Pulmonite ^{§#}	Komuni hafna (20)	15
	Pulmonite	Komuni hafna (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-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija [§]	Komuni hafna (37)	16
	Newtropenija [§]	Komuni hafna (31)	25
	Anemija [§]	Komuni hafna (12)	5
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament [§]	Komuni (4)	0
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijsali u aġitazzjoni [§]	Komuni (3)	1
Disturbi vaskulari	Emorraġija/Ematoma [§]	Komuni hafna (16)	<1
	Epistassi	Komuni (5)	0
	Ematurja	Komuni (<1)	0
	Tbengil [§]	Komuni hafna (15)	0
	Kontużjoni	Komuni hafna (8)	0
	Petechiae	Komuni (6)	0
	Purpura	Komuni (2)	0
	Ekkimozi	Komuni (1)	0
	Pressjoni għolja [§]	Komuni (4)	<1
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Sogħla [§]	Komuni hafna (13)	0
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni hafna (19)	3
	Stitikezza	Komuni hafna (13)	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx [§]	Komuni hafna (10)	0
	Pruritu	Komuni (7)	0
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskoluskelettriku [§]	Komuni hafna (18)	2
	Ugħigh fid-dahar	Komuni hafna (11)	<1

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA		
		Il-Gradi kollha* (%)	Grad ≥3 (%)
	Artralġja	Komuni (4)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja [§]	Komuni hafna (27)	1
	Gheja	Komuni hafna (15)	0
	Astenija	Komuni (12)	<1
	Edema periferali	Komuni (2)	0
Investigazzjonijiet t†±	Tnaqqis fil-pjastrini ^{†±}	Komuni hafna (65)	12
	Tnaqqis fl-ġhadd ta' newtrofili ^{†±}	Komuni hafna (48)	18
	Tnaqqis fl-emoglobina ^{†±}	Komuni hafna (31)	<1

* L-avvenimenti avversi ġew ikklassifikati abbażi tal-Kriterji ta' Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE verżjoni 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-linja bażi disponibbli kif ukoll mill-inqas valutazzjoni waħda wara l-linja bażi.

Popolazzjoni speċjali oħra

Anzjani

Mill-1550 pazjent li ngħataw il-kura b'monoterapija BRUKINSA, 61.3% kellhom 65 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew oghla kienet kemxejn oghla fost pazjenti anzjani li ngħataw 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 ftit oghla 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.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal BRUKINSA. Il-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u pprovduti bit-trattament ta' appoġġ xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zanubrutinib huwa inibitur ta' Bruton tyrosine kinase (BTK). Zanubrutinib jiffirma 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 għall-proliferazzjoni, it-traffikar, il-kemotazi u l-adeżjoni taċ-ċelluli B.

Effetti farmakodinamiċi

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

L-okkupanza medja tal-BTK fi stat stabbli fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem 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 rakkomandata.

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BRUKINSA fil-WM ġew evalwati fi studju *open-label*, multicentriku, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel zanubrutinib u ibrutinib (Studju ASPEN, BGB-3111-302) f'pazjenti li qatt ma rċievew inibitur BTK qabel. Il-pazjenti eligibbli kellhom mill-inqas 18-il sena b'dijanjozi istoloġika klinika u definita ta' WM refrattarja/li tirkadi jew li qatt ma ħadu kura, meta t-tabib li jieh u hsieb tal-kura tagħhom iqishom bħala mhux adattati għal korsijiet ta' kimo-immunoterapija standard. Il-pazjenti kellhom jissodisfaw tal-anqas kriterju wieħed għall-kura skont il-kriterji tal-bord tal-konsensus mis-Seba' Workshop Internazzjonali dwar il-Makroglobulinemja ta' Waldenström (IWW, 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}) ġew assenjati għal Koorti 1 (N = 201) u ntgħażlu b'mod każwali f'proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum (Parti A) jew 420 mg ta' ibrutinib darba kuljum (Parti B) sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma tkunx aċċettabbli. L-individwi li nstab li għandhom MYD88 ta' tip selvaġġ (MYD88^{WT}) permezz ta' sekwenzjar tal-ġeni (stmat li huwa preżenti f'madwar 10% tal-individwi rreġistrati), ġew irreġistrati f'Koorti 2 (N = 28) u rċievew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum fit-tielet parti tal-istudju fejn l-individwi ma ntgħāzlux 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 rġiel, 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 Pronjoistiku Internazzjonali (IPSS, International Prognostic Scoring System). Mija u sitta u erbghin pazjent

kellhom marda refrattarja jew li tirkadi; l-ghadd medjan ta' terapiji li saru qabel kien ta' 1 (medda, 1 sa 8).

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

L-ittestjar għas-superjorità tal-punt ahħari primarju ta' VGPR jew rata ta' CR kien jehtieg ittestjar fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja qabel l-ittestjar fis-Sett ta' Analizi ta' ITT. Is-segwitu medjan kien ta' 19.4 xhur. Fil-pazjenti rikaduti/refrattarji, 19.8 % u 28.9 % kisbu VGPR jew CR fuq il-fergħat ta' ibrutinib u zanubrutinib, rispettivament. Il-punt ahħari tal-effikaċja primarja ma kienx sinifikanti fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja (p miż-żewġ naħat = 0.1160). Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-rispons kif ivvalutat mill-IRC għas-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja u ITT. Ir-rispons ġie osservat b'zanubrutinib fis-sottogruppi, inkluż pazjenti ta' MYD88^{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	Zanubrutinib N = 102
Žmien 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 magġuri				
Rata mingħajr avvenimenti f' % (95% CI) ^d 18-il xahar	85.6 (73.1, 92.6)	87.0 (72.5, 94.1)	87.9 (77.0, 93.8)	85.2 (71.7, 92.6)

Il-perċentwali huma bbażati fuq N.

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

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

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

^d Ir-rati mingħajr avveniment huma stmati permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati permezz tal-formula ta' Greenwood.

Abbażi ta' data ta' limitu agġornata, 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-effikaċja ta' zanubrutinib giet ivvalutata fi prova ta' Fażi 2, open-label, multicentrika, ta' fergha waħda ta' 68 pazjent b'MZL li kienu rċivew mill-inqas terapija waħda preċedenti bbażata kontra CD20 (studju MAGNOLIA, BGB-3111-214). Sitta u għoxrin (38.2%) pazjent kellhom MZL ekstrasnodali, 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 darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 70 sena (medda: 37 sa 95), u 53 % kienu rġiel. Iż-żmien medjan sad-dijanjożi inizjali kien ta' 61.5 xhur (medda: 2.0 sa 353.6). In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (medda: 1 sa 6), b'27.9% tal-pazjenti li rċivew 3 linji jew aktar ta' terapija sistematika; 98.5 % (n=67) tal-pazjenti kienu rċevew kimoterapija preċedenti bbażata fuq rituximab u 85.3% (n=58) tal-pazjenti kienu rċevew trattament preċedenti b'aġenti alkalinati; 5.9% tal-pazjenti (n=4) sarilhom trapjant taċ-ċelluli staminali preċedenti. Tlieta u sittin (92.6%) pazjent kellhom status ta' prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1. Tnejn u għoxrin (32.4%) mill-pazjenti kellhom marda refrattarja meta dahl fuq il-livell tal-istudju. Ir-rispons tat-tumur kien skont il-Klassifikazzjoni ta' Lugano tal-2014 għaż-żewġ studji, u l-punt tat-tmim tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons globali kif ivvalutata minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC) (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja 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-effikaċja minħabba konferma ċentrali ta' trasformazzjoni ta' MZL għal limfoma diffuża taċ-ċellula B kbira.

b Ir-rati mingħajr avvenimenti ġew stmati bil-metodu Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati bl-użu tal-formula ta' Greenwood. ORR: rata ta' rispons globali, CR: rispons sħiħ, PR: rispons parzjali, DoR: durata tar-rispons, CI: intervall ta' kunfidenza, NE: ma jistax jiġi stmat

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

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

Pazjenti b'Lewkimja Limfoċitika Kronika (CLL)

L-effikaċja ta' BRUKINSA f'pazjenti b'CLL giet 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 Preċedentement.

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

Fergħa C (Koorti 2) huwa prova multiċentrika b'fergħa waħda ta' monoterapija ta' zanubrutinib f'110 pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement b'del(17p) ikkonfermata ċentralment.

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

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn il-fergħa A (zanubrutinib) u l-fergħa B (BR) tal-Koorti 1. Fiż-żewġ fergħat, l-età medjana kienet ta' 70.0 snin, bi proporzjon kemxejn oġġla 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 bażi ta' 0 jew 1 (93.7% fil-fergħa A u 91.6% fil-fergħa B). Fil-Koorti 2 (fergħa C ta' zanubrutinib), 87.3 % tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1.

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

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

Fil-Koorti 1, il-pazjenti fil-fergħa A ta' zanubrutinib irċevew 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Fil-fergħa B, il-pazjenti rċevew bendamustine f'doża ta' 90 mg/m²/jum fl-ewwel jumejn ta' kull ċiklu għal 6 ċikli u rituximab f'doża ta' 375 mg/m² għal Ċiklu 1, u f'doża ta' 500 mg/m² għal Ċikli 2 sa 6. Kull ċiklu ta' trattament kien jikkonsisti f'madwar 28 jum. Fil-Koorti 2 (fergħa C), il-pazjenti rċevew zanubrutinib 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

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

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

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-koorti 1 huma pprezentati fit-Tabella 7. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS għaż-żewġ fergħat fil-Koorti 1 huma muriġja fil-Figura 1.

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja fl-istudju SEQUOIA

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

	Koorti 1* Pazjenti mingħajr Del(17p)	
Punt tat-Tmiem	Zanubrutinib (N=241)	Bendamustine + Rituximab (N=238)
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)
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' kunfidenza, NE: mhux stmat, iż-żmien medjan ta' segwitu għall-PFS kien ta' 25.0 xahar (95% CI: 24.6, 25.2).

* Sett ta' analiżi ITT

[†] Ivvatata minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti.

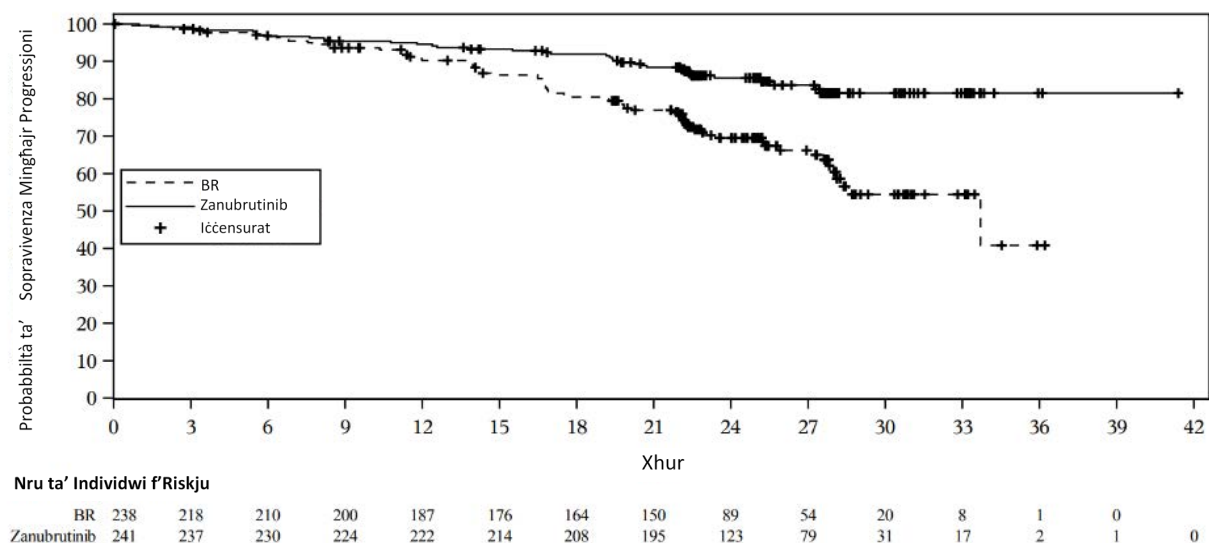
^a Ibbażata fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

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

^c Ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

F'analizi ad hoc agġornata b'segwitu medjan ta' 33.5 xhur għall-PFS, il-PFS ivvatata mill-investigatur baqgħet konsistenti mal-analiżi primarja b'HR ta' 0.33 (95% CI: 0.22 sa 0.48, P deskrittiv ta' <0.0001) fil-fergħa ta' zanubrutinib fuq il-fergħa ta' BR. Il-PFS medjana ma ntlahqitx bil-fergħa ta' zanubrutinib u kienet ta' 39.2 xhur għall-fergħa ta' BR. F'36 xahar wara l-għażla b'mod każwali, 83.6 % tal-pazjenti ttrattati b'zanubrutinib u 55.1 % b'BR kienu stmati li kienu hielsa mill-progressjoni u hajjin. B'segwitu medjan ta' 35.8 xhur, l-OS medjana ma ntlahqitx għaż-żewġ ferġat; 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 ivvatata mill-IRC fl-istudju SEQUOIA Koorti 1 (popolazzjoni ITT)



Studju ALPINE (BGB-3111-305): Studju Randomizzat ta' Fażi 3 ta' Zanubrutinib meta Mqabbel 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' Fażi 3. Din irreġistrat 652 pazjent b'CLL rikaduta jew refrattarja wara mill-inqas terapija sistemika waħda minn qabel. Il-pazjenti ġew randomizzati għal jew zanubrutinib 160 mg mill-ħalq darbtejn kuljum jew ibrutinib 420 mg mill-ħalq darba kuljum, li tkomplew sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja fl-istudju ALPINE (Analiżi Finali tas-415 Pazjent Randomizzat Kollha) mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll) u l-Valutazzjoni tal-IRC

	Ivvalutata mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll)		Ivvalutata mill-IRC	
Punt tat-Tmiem	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
Rata ta' Rispons Globali [§] n (%)	162 (78.3)	130 (62.5)	158 (76.3)	134 (64.4)

	Ivvalutata mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll)		Ivvalutata mill-IRC	
Punt tat-Tmiem	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)	Zanubrutinib (N=207)	Ibrutinib (N=208)
(95% CI)	(72.0, 83.7)	(55.5, 69.1)	(69.9, 81.9)	(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 naha wahda <0.0001		valur p minn naha wahda <0.0001	
Superjorità ^c	valur p minn żewġ naha 0.0006		valur p minn żewġ naha 0.0121	
Tul tar-Rispons ^d : Rata ta' 12-il xhar mingħajr avveniment % (95% CI)	89.8 (78.1, 95.4)	77.9 (64.7, 86.7)	90.3 (82.3, 94.8)	78.0 (66.1, 86.2)

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

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

^s L-ittestjar tal-ipoteżi għan-nuqqas ta' inferjorità tal-ORR fl-analiżi finali interim huwa bbażat fuq l-ewwel 415-il pazjent magħżula b'mod kawwali b'livell ta' sinifikat minn naha wahda 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-analiżi interim tal-ORR fl-ewwel 415-il pazjent randomizzat kien ta' 5.59 xhur (medda: 2.7, 14.1) fil-fergħa ta' zanubrutinib u 5.65 xhur (medda: 2.8, 16.7) fil-fergħa ta' ibrutinib. Ir-riżultati vvalutati mill-IRC kienu konsistenti (5.55 xhur kontra 5.63 xhur fil-fergħat ta' zanubrutinib u ibrutinib rispettivament). Fl-analiżi finali tal-ORR fis-652 pazjent randomizzati kollha, iż-żmien medjan għar-rispons baqa' mhux mibdul (5.59 xhur kontra 5.65 xhur kif ivvalutat mill-investigatur u 5.52 xhur kontra 5.62 xhur kif ivvalutat mill-IRC fil-fergħat ta' zanubrutinib u ibrutinib rispettivament).

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

Total ta' 652 pazjent ġew irregistrati fiż-żmien speċifikat minn qabel tal-analiżi finali tal-PFS (data tal-qtugħ 8 ta' Awwissu 2022). Iż-żmien medjan tas-segwitu 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-effikaċja għall-PFS huma pprezentati f'Tabella 9, u Pjan Kaplan-Meier kif ivvalutat mill-IRC huwa provdut f'Figura 2.

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

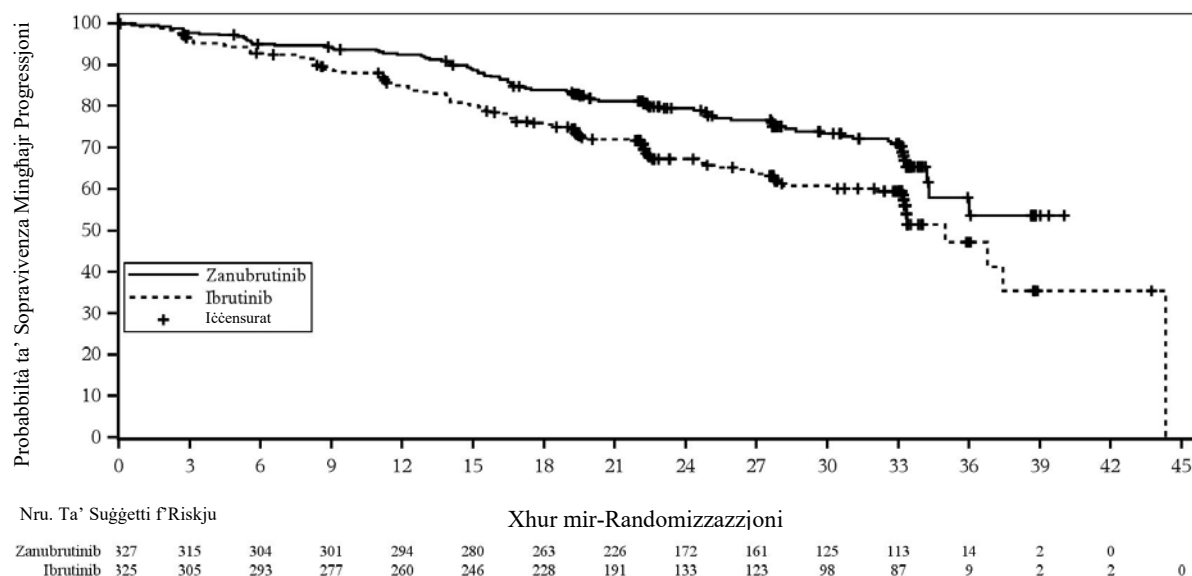
Punt ta' Tmien	Vvalutati minn Investigatur		Ivvalutati indipendentament*	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni				
Avvenimenti, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)
Proporzjon ta' Periklu ^a (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)		0.65 (0.49, 0.86)	
Valur-p b'2 naħat ^b	0.0024		0.0024	

* Mill-kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti.

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

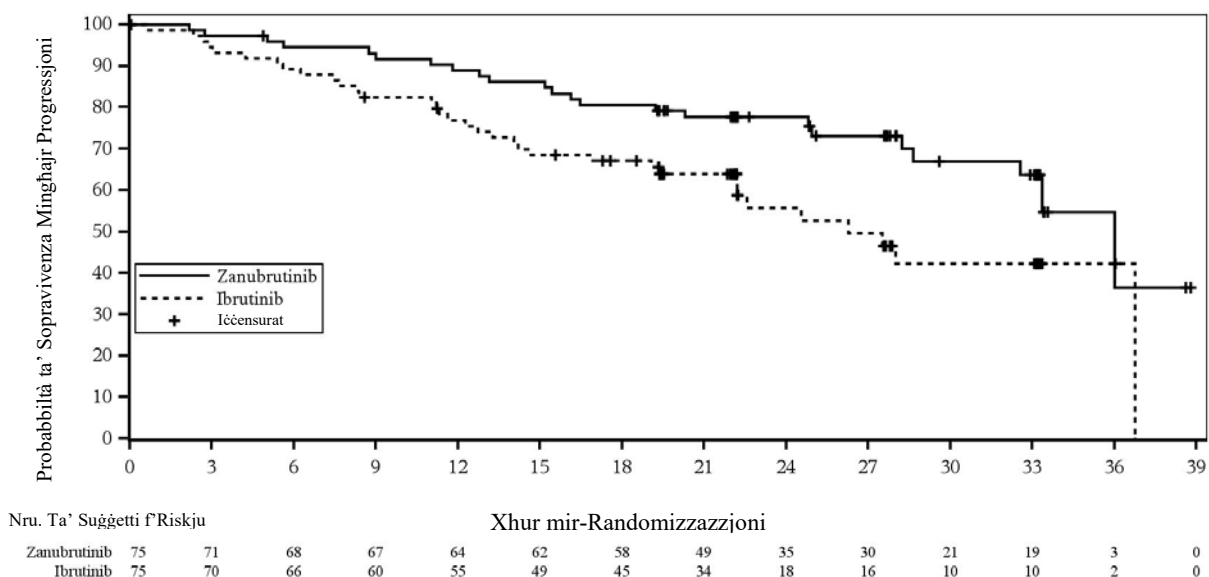
^b Ibbażat fuq test stratifikat tal-log-rank.

Figura 2: Pjan Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni mir-Revizjoni 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 revizjoni indipendenti, il-proporzjon ta' periklu kien 0.52 (95% CI 0.30, 0.88) (Figura 3).

Figura 3: Pjan Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni mir-Revizjoni Ċentrali Indipendenti ghal 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 generali ma ntlahqet fl-ebda grupp b'17% mill-pazjenti jesperjenzaw avveniment.

Pazjenti b'Limfoma Follikulari (FL)

L-effikaċja ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kontra obinutuzumab giet ivvalutata fl-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212), studju multiċentriku ta' fażi 2, *open-label*, randomizzat. B'mod ġenerali, 217-il pazjent b'limfoma follikulari (FL) ta' Grad 1-3a rikaduta (definita mill-progressjoni tal-marda wara t-tlestija tal-aktar terapija reċenti) jew refrattarja (definita b'ħala nuqqas li jinkiseb CR jew PR għall-aktar terapija reċenti) li qabel kienu rċewew mill-inqas żewġ terapiji sistemici minn qabel inkluz antikorp anti-CD20 u terapija kombinata xierqa bbażata fuq l-alkili, ġew irregistrati. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 għal jew zanubrutinib 160 mg oralment darbtejn kuljum sakemm issehh progressjoni tal-marda jew tossiċità 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 ċiklu, imbagħad f'Jum 1 ta' ċikli 2-6. Kull ċiklu kien twil 28 jum. Il-pazjenti rċewew żamma fakultattiva ta' obinutuzumab, infużjoni waħda kull ċiklu ieħor, għal massimu ta' 20 doża.

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

Ir-randomizzazzjoni giet 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 (Ċina kontra pajjiżi/reġjuni oħra).

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja 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 Bojod. Il-biċċa l-kbira (97.2%) tal-pazjenti kellhom stat tal-prestazzjoni ECOG fil-linja 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 b'ħala leżjoni fil-mira tal-linja bażi ta' ≥ 1 li għandha dijametru ta' ≥ 5 cm). Mija u tlieta u ghoxrin 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). 217-il pazjent kollha rċewew ≥ 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%) rċewew >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 fiha rituximab [monoterapija jew flimkien mal-kimoterapija], jew il-progressjoni fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża ta' rituximab, fil-bidu jew fiż-żamma tas-setting tat-trattament). Tnax-il pazjent (5.5%) irċewew 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 huwa muri fit-Tabella 10. Id-durata medjana ta' esponiment għal zanubrutinib kien ta' 12.4 xahar fid-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Diċembru 2024.

Mit-72 pazjent randomizzati fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab, 36 għamlu *crossover* għat-terapija kombinata.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons globali (definit bħala rispons parzjali jew rispons shih) kif determinat minn rieżami ċentrali indipendenti bl-użu tal-Klassifikazzjoni ta' Lugano għall-NHL. Punti tat-tmiem sekondarji ewlenin inkludew id-durata ta' rispons (DOR), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u s-sopravivenza ġenerali (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 (%)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Data tal-għeluq tad-data	31DIĊ2024		25ĠUN2022	
Żmien medjan ta' segwitu (Xhur)	36.83	31.52	20.21	20.40
Rata ta' Rispons Globali, n (%) (95% CI ^a)	102 (70.3) (62.2, 77.6)	32 (44.4) (32.7, 56.6)	100 (69.0) (60.8, 76.4)	33 (45.8) (34.0, 58.0)
Valur-p ^b	0.0003		0.0012	
CR	61 (42.1)	14 (19.4)	57 (39.3)	14 (19.4)
PR	41 (28.3)	18 (25.0)	43 (29.7)	19 (26.4)
Tul tar-Rispons (Xhur)				
Medjan (95% CI) ^c	32.9 (19.6, 43.1)	14.0 (9.2, 26.5)	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Xhur)				
Medjan (95% CI) ^c	22.1 (16.1, 34.0)	10.3 (6.5, 13.8)	28.0 (16.1, NE)	10.4 (6.5, 13.8)

Rata ta' Rispons Globali: CR + PR, CR: rispons shih, PR: rispons parzjali

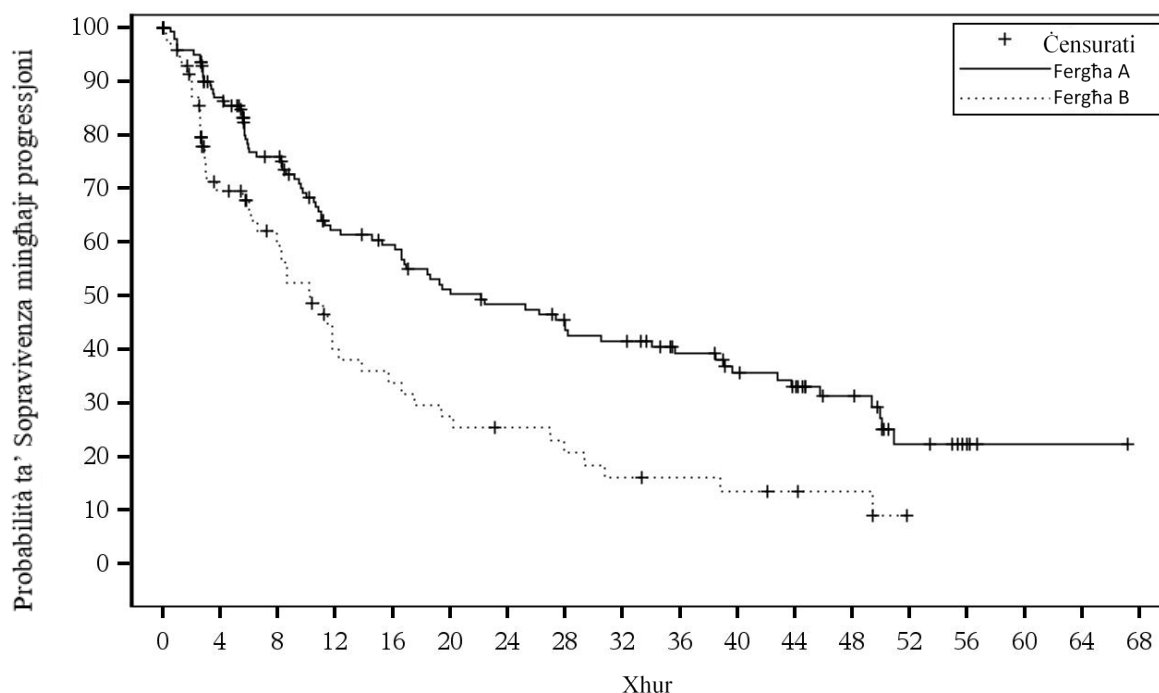
^a Stmat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^b Il-metodu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-istat refrattarju ta' rituximab, numru ta' linji preċedenti 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 Minghajr Progressjoni mir-Rieżami Ċentrali Indipendenti (ITT)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Fergħa A, Zanubrutinib + Obinutuzumab; Fergħa B, Obinutuzumab

Sopravivenza Ġenerali

Mill-31 ta' Diċembru 2024, 51 pazjent (35.2%) fil-fergħa kombinata u 33 pazjent (45.8%) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab mietu. Fit-18-il xahar, ir-rati ta' sopravivenza ġenerali kienu 84.1% (95% CI: 76.6, 89.3) fil-fergħa kombinata u 71.5% (95% CI: 59.0, 80.8) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab. L-analiżi OS tista' tiġi mfixxla minn 36 pazjent (50.0%) li għamlu crossover mill-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab għall-fergħa kombinata.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-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-plażma (C_{max} , maximum plasma concentration) u l-erja taħt il-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma matul il-kurva taż-żmien (AUC, area under the plasma drug concentration over time curve) jiżiedu proporzjonalment fuq medda ta' doża li tvarja minn 40 mg sa 320 mg (0.13 sa darba waħda tad-doża totali rakkomandata kuljum). Ġiet osservata akkumulazzjoni sistemika limitata ta' zanubrutinib wara għoti 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 darbtejn kuljum u 1,917 (59%) ng h/mL wara 320 mg darba kuljum. Il-medja ġeometrika (%CV) zanubrutinib fi stat fiss C_{max} huwa 299 (56%) ng/mL wara 160 mg darbtejn kuljum u 533 (55%) ng/mL wara 320 mg darba kuljum.

Assorbiment

Il- $t_{\max}$ medjan ta' zanubrutinib huwa ta' sagħtejn. Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-AUC jew fis- $C_{\max}$ ta' zanubrutinib wara l-ghoti 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-fażi terminali (V_z/F) kien ta' 522 L (71%). Madwar 94% ta' zanubrutinib jintrabat mal-proteina fil-plażma u l-proporzjon tad-demem mal-plażma kien ta' 0.7-0.8.

Metaboliżmu

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

Eliminazzjoni

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Sess

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

Razza

Ir-razza (964 Bojod, 237 Asjatiċi, 30 Suwed u 25 kategorizzati bħala Ohrajn) ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbażi 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 kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1291).

Indeboliment tal-Kliwi

Zanubrutinib f'it li xejn jiġi eliminat mill-kliwi. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina [$CrCl$] ≥ 30 mL/min kif stmat mill-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) ma kellu l-ebda influwenza fuq l-esponiment ta' zanubrutinib. L-analiżi kienet ibbażata fuq 362 pazjenti b'funzjoni tal-kliw normali, 523 b'indeboliment ħafif tal-kliwi, 303 b'indeboliment moderat tal-kliwi, 11 b'indeboliment sever tal-kliwi u wieħed b'ESRD. L-effetti ta' insuffiċjenza severa tal-kliwi ($CrCl < 30$ mL/min) u tad-dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib mhumiex magħrufa.

Indeboliment tal-fwied

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

Studji in vitro

Enzimi CYP

Zanubrutinib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2B6 u CYP2C8. Zanubrutinib 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 jinterferixx mal-effett ta' ADCC indott mill-antikorp anti-CD20. Studji *in vitro*, *ex vivo* u f'annimali wrew li zanubrutinib ma kellu l-ebda effett jew kellu effetti minimi fuq l-attivazzjoni tal-plejtlits, l-espressjoni tal-glikoproteina u l-formazzjoni tat-trombus.

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

Effett tossiku ġenerali

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

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

Fi studji b'dożi 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 hoxxa/tqaxxir), u fin-noduli limfatiċi assoċjati mesenterici, mandibulari, u assoċjati mal-imsaren u fil-milsa (tnaqqs tal-limfojdi jew eritrofagoċitożi) bid-dożi minn 10 mg/kg/jum (3x l-AUC klinika) sa 100 mg/kg/jum (18x l-AUC klinika). Dawn is-sejbiet kollha treġġgħu lura kompletament jew parzjalment wara rkupru ta' 6 ġimghat.

Karċinoġeniċità/effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità b'zanubrutinib.

Zanubrutinib ma kienx mutageniku f'assaġġ (Ames) tal-mutageniċità batterjali, ma kienx klastogeniku f'assaġġ ta' aberrazzjonijiet kromozomiċi fiċ-ċelluli mammiċi (CHO), u lanqas ma kien klastogeniku f'assaġġ tal-mikronukleu tal-mudullun *in vivo* fil-firien.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp u fuq ir-riproduzzjoni

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

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

L-għoti ta' zanubrutinib lil fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenisi f'dożi 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 wiehded u iehor 25 darba ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem u kienet assoċjata mat-tossiċità fl-omm.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

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

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Titanium dioxide (E171)

Linka għall-istampar

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Fliexken tal-HDPE b'għeluq tal- polypropylene reżistenti għat-tfal. Kull kartuna fiha fliexkun wiehed ta' 120 kapsula iebsa.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/21/1576/001

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

22 ta' Novembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 160 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' zanubrutinib

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 160 mg fiha 312.2 mg ta' lactose monohydrate.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksijin b'rita, ovali, blu, b'tul ta' 16 mm u wesgħin 7.8 mm, bl-ittri "zanu" mnaqqxa fuq naħa waħda u b'linja tal-qsim fin-nofs fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ nofsijiet ugwali.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Požoloġġja

Id-doża totali ta' kuljum rakkomandata ta' zanubrutinib hija ta' 320 mg. Id-doża ta' kuljum tista' tittiehed jew darba kuljum (żewġ pilloli ta' 160 mg darba kuljum) jew darbtejn kuljum (pillola waħda ta' 160 mg darbtejn kuljum). It-trattament għandu jittkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

BRUKINSA flimkien ma' obinutuzumab

Zanubrutinib irid jingħata qabel l-infużjoni 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 ċiklu ta' 28 jum minn Ċikli 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 (infużjoni waħda kull xahrejn sa sentejn) tista' tingħata b'riċetta ta' tabib. Irreferi għall-SmPC ta' obinutuzumab għal informazzjoni addizzjonali dwar id-dożaġġ, inkluż premedikazzjoni qabel kull infużjoni.

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1: Modifiki fid-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi

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

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

Għall-modifika fid-doża ta' obinutuzumab għar-reazzjonijiet avversi, irreferi għall-SmPC ta' obinutuzumab.

Modifiki fid-doża għal terapija konkomitanti

Modifiki fid-doża għal użu ma' inibituri jew indutturi ta' CYP3A huma pprovduti f'Tabella 2 (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2):

Tabella 2: Modifiki fid-doża rakkomandati meta jinghataw flimkien ma' prodotti mediċinali ohra

CYP3A	Prodott mediċinali mogħti fl-istess hin	Doża rakkomandata
Inibizzjoni	Inibitur qawwi ta' CYP3A (eż. posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg darba kuljum
	Inibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja)	160 mg darba kuljum jew 80 mg darbtejn kuljum
Induzzjoni	Induttur qawwi ta' CYP3A (eż., carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St John's wort)	Evita l-użu fl-istess hin; Ikkunsidra sustanzi alternattivi b'inqas induzzjoni ta' CYP3A
	Induttur moderat ta' CYP3A (eż., bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin);	

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda modifika fid-doża mhija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliwi ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$, stmat minn Cockcroft-Gault). Hemm *data* limitata dwar pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi u ESRD ($n=12$). Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) jew li qegħdin fuq id-dijalisi 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 kliniċi ta' BRUKINSA. Id-doża rakkomandata ta' BRUKINSA għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied hija 80 mg mill-ħalq darbtejn kuljum. Is-sigurtà ta' BRUKINSA ma gietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh klassi C). Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

BRUKINSA huwa għal użu orali. Il-pilloli miksjin b'rita jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr l-ikel. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pilloli mal-ilma, biex ma jomogħdux jew ma jkissrux il-pilloli. Il-pilloli jistgħu jinqasmu min-nofs, f'każ li jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Emorraġija

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

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

Il-benefiċċju-riskju taż-żamma ta' zanubrutinib għandu jiġi kkunsidrat għal minn 3 sa' 7 ijiem qabel u wara l-operazzjoni skont it-tip ta' operazzjoni u r-riskju ta' fsada.

Infezzjonijiet

Sehhew infezzjonijiet fatali u mhux fatali (inklużi infezzjonijiet batteriċi, virali, fungali, jew sepsis) u infezzjonijiet opportunistiċi (eż. infezzjonijiet virali tal-erpete, kriptokokkali, tal-aspergillus u tal-pneumocystis jiroveci) f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA. Sehhew infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oghla fil-pazjenti (ara sezzjoni 4.8). L-iktar infezzjoni komuni ta' Grad 3 jew oghla kienet il-pulmonite. Sehhew ukoll infezzjonijiet minhabba l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B (HBV). Qabel jinbeda t-trattament bi BRUKINSA, għandu jiġi stabbilit l-istatus ta' HBV tal-pazjent. Hija rakkomandata konsultazzjoni ma' tabib espert fil-mard tal-fwied għal pazjenti li jittestjaw pożittivi għall-HBV jew li jkollhom seroloġija pożittiva tal-epatite B, qabel jinebda t-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont l-istandards mediċi biex tiġi evitata r-riattivazzjoni tal-epatite B. Profilassi skont l-istandard tal-kura f'pazjenti li huma f'riskju akbar ta' infezzjonijiet għandha tiġi kkunsidrata. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattahom b'mod xieraq.

Ċitopeniji

Ġew irrappurtati ċitopeniji ta' Grad 3 jew 4 li jinkludu newtopenija, tromboċitopenija, u anemija abbażi ta' kejl tal-laboratorju f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA (ara sezzjoni 4.8). L-għadd shih tad-dem kull xahar waqt il-kura għandu jiġi mmonitorjat (ara sezzjoni 4.2).

It-tieni tumuri malinni primarji

It-tieni tumuri malinni primarji, inkluż il-karċinoma mhux tal-ġilda, sehhew f'pazjenti b'tumuri ematoloġiċi malinni li ngħataw 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). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw prodotti ta' protezzjoni mix-xemx.

Fibrillazzjoni aatrijali u tahbit aatrijali irregolari

Il-fibrillazzjoni aatrijali u t-tahbit aatrijali irregolari sehħew f'pazjenti li kellhom tumuri ematologiċi malinni li ngħataw kura bi BRUKINSA, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaku, pressjoni għolja, infezzjonijiet akuti u anzjani (≥ 65 sena). Is-sinjali u s-sintomi għal fibrillazzjoni aatrijali u għal tahbit aatrijali irregolari għandhom jiġu mmonitorjati, u mmaniġġjati kif xieraq.

Sindrome ta' Liži tat-Tumur

Sindrome ta' liži tat-tumur ġie rrapportat b'mod mhux komuni b'monoterapija b'zanubrutinib, partikolarment f'pazjenti li ġew ittrattati għal-lewkimja limfoċitika kronika (CLL) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskji rilevanti (eż., piż għoli tat-tumur jew il-livell ta' aċidu uriku fid-demm) għandhom jiġu vvalutati u għandhom jittiehdu l-prekawzjonijiet xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati kif xieraq.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-*galactose*, nuqqas totali ta' *lactase* jew malassorbiment tal-*glucose-galactose* m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

BRUKINSA fih sodium

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

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

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

Inibituri qawwija ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) 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' dozi multipli ta' inibituri qawwija ta' CYP3A voriconazole u clarithromycin f'pazjenti b'tumuri malinni taċ-ċelluli B irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' zanubrutinib bi 3.30 darbiet u 1.92 darbiet għal AUC_{0-24h} b'doża normalizzata u 3.29 darbiet u 2.01 darbiet għal C_{max} b'doża normalizzata, rispettivament.

Jekk għandu jintuża inibitur qawwi ta' CYP3A (eż., posaconazole, voriconazole, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), naqqas id-doża ta' BRUKINSA għal 80 mg (nofs ta' pillola waħda) għat-tul tal-użu tal-inibitur. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità u l-gwida ta' modifika fid-doża għandha tiġi segwita kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri moderati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' inibituri moderati ta' CYP3A fluconazole u diltiazem f'pazjenti b'tumuri malinni tač-ċelluli B irriżulta f'żieda fl-esponiment ta' zanubrutinib b'1.88 darbiet u 1.62 darbiet għal AUC_{0-24h} b'doża normalizzata u 1.81 darbiet u 1.62 darbiet għal C_{max} b'doża normalizzata, rispettivament.

Jekk għandu jintuża inibitur moderat ta' CYP3A (eż., erythromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedarone, fluconazole, verapamil, aprepitant, imatinib, meraq tal-grapefruit, laring ta' Sevilja), naqqas id-doża ta' BRUKINSA għal 160 mg (pillola waħda) għat-tul tal-użu tal-inibitur. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità u l-gwida ta' modifika fid-doża għandha tiġi segwita kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri hfief ta' CYP3A

Is-simulazzjonijiet permezz ta' kondizzjonijiet ta' sawm issuggerew li l-inibituri hfief ta' CYP3A (eż., cyclosporine u fluvoxamine) jistgħu jżidu l-AUC ta' zanubrutinib b'<1.5 darbiet. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża flimkien ma' inibituri hfief. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità u l-gwida ta' modifika fid-doża għandha tiġi segwita kif meħtieġ.

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' dozi multipli ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) naqqas is- C_{max} ta' zanubrutinib bi 92 % u l-AUC bi 93 % f'individwi b'saħħithom. L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' rifabutin (induttur moderat ta' CYP3A) naqqas is- C_{max} ta' zanubrutinib bi 48 % u l-AUC b'44% f'individwi b'saħħithom. L-użu fl-istess hin ta' zanubrutinib u indutturi qawwija jew moderati ta' CYP3A għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.2). Indutturi hfief ta' CYP3A jistgħu jintużaw b'kawtela matul it-trattament bi BRUKINSA.

Sustanzi li jnaqqsu l-aċidu gastriku

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

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

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

Substrati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' zanubrutinib naqqas is- C_{max} ta' midazolam (substrat ta' CYP3A) bi 30% u l-AUC b'47%. Prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn CYP3A (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Substrati ta' CYP2C19

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' zanubrutinib naqqas is- C_{max} ta' omeprazole (substrat CYP2C19) b'20% u l-AUC b'36%. Prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn

CYP2C19 (eż., S-mephenytoin) għandhom jintużaw b'kawtela, peress li zanubrutinib jista' jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Għoti flimkien ma' substrati/inibituri tat-trasport

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

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

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Ma gie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fil-firien iżda gew osservati anormalitajiet morfoloġiċi fl-isperma u zieda 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 ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. F'xi pazjenti li kienu qed jiehdu BRUKINSA, gew irrappurtati għeja, sturdament u astenija, u għandhom jiġu kkunsidrati meta tiġi evalwata l-ħila tal-pazjent biex issuq u jhaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Monoterapija b'Zanubrutinib

Ir-reazzjonijiet avversi li sehhew l-aktar ta' spiss ($\geq 20\%$) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju^s (36%), tbengil^s (32%), emorragija/ematoma^s (30%),

newtropenija^s (30%), uġiġh muskoluskelettriku^s (27%), raxx^s (25%), pulmonite^s (24%), dijarea (21%) u sogħla^s (21%) (Tabella 3).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew aktar (>3%) ta' monoterapija b'zanubrutinib kienu newtropenija^s (21%), pulmonite^s (14%), ipertensjoni^s (8%), tromboċitopenija^s (6%), anemija (6%) u emorraġija/ematoma^s (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^s (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^s (37%), newtropenija^s (31%) u għeja^s (27%) (Tabella 4).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew aktar (>3%) ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kienu newtropenija^s (25%), tromboċitopenija^s (16%), pulmonite^s (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^s (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 rċewew zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab meta mqabbel ma' 43% (gradi kollha) u 11% (grad 3 jew 4) f'pazjenti li rċewew obinutuzumab. It-tnaqqis fin-numru ta' pjastrini tal-gradi kollha u ta' grad 3 jew 4 ġie rrapportat għal 39% u għal 7.8% tal-pazjenti li rċewew monoterapija b'zanubrutinib.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq tagħrif miġbur minn 1550 pazjent li għandhom tumuri malinni taċ-ċelluli B, inklużi pazjenti b'lewkimja limfoċitika kronika (N = 938), makroglobulinemija ta' Waldenström (N = 249), limfoma taċ-ċelluli mantle (N = 140), limfoma taż-żona marginali (N = 93), limfoma follikulari (N = 59) u tipi oħra ta' tumuri malinni taċ-ċellula B (N = 71), li ngħataw kura bi BRUKINSA fi studji kliniċi b'tul medjan ta' esponent 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' esponent ta' 12.35-il xahar.

Ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti li ngħataw kura bi BRUKINSA bħala monoterapija jew flimkien ma' obinutuzumab għal tumuri malinni taċ-ċelluli B huma elenkati 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 ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oghla (%)
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-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja [§]	Komuni Hafna (30)	21
	Newtropsenja bid-deni	Komuni (2)	2
	Tromboċitopenija [§]	Komuni Hafna (18)	6
	Anemija [§]	Komuni Hafna (16)	6
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Sindrome ta' liži tat-tumur ^{§#}	Mhux Komuni (<1)	<1
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament [§]	Komuni Hafna (12)	<1
Disturbi kardijaċi	Fibrillazzjoni atrijali u aġitazzjoni	Komuni (5)	2
Disturbi vaskulari	Tbenġil [§]	Komuni Hafna (32)	<1
	Kontużjoni	Komuni Hafna (20)	0
	Petechiae	Komuni (7)	<1
	Purpura	Komuni (5)	<1
	Ekkimozji	Komuni (3)	<1
	Emorraġija/Ematoma [§] #	Komuni Hafna (30)	4
	Ematurja	Komuni Hafna (11)	<1
	Epistassi	Komuni (8)	<1
	Emorraġija gastrointestinali	Mhux Komuni (<1)	<1
	Ipertensjoni [§]	Komuni Hafna (17)	8
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla [§]	Komuni Hafna (21)	<1
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni Hafna (21)	2
	Stitikezza	Komuni Hafna (14)	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx [§]	Komuni Hafna (25)	<1
	Pruritu	Komuni (8)	<1
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux Magħruf	Mhux Magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ muskoluskelettriku [§]	Komuni Hafna (27)	2
	Artralġja	Komuni Hafna (15)	<1
	Uġiġħ fid-dahar	Komuni Hafna (12)	<1
	Gheja [§]	Komuni Hafna (18)	1

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA	Il-Gradi Kollha*(%)	Grad 3 jew Oghla (%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna (14)	1
	Astenija	Komuni (4)	<1
	Edema periferali	Komuni (9)	<1
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ^{†±}	Komuni ħafna (52)	22
	Tnaqqis fil-pjastrini ^{†±}	Komuni ħafna (39)	8
	Tnaqqis fl-emoglobina ^{†±}	Komuni ħafna (26)	4

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

[†] Ibbażat fuq kejl tal-laboratorju.

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

[§] Jinkludi diversi termini ta' reazzjonijiet avversi

Tinkludi avvenimenti b'eżitu fatali.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab irrapportati 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 ħafna (14)	<1
	Pulmonite ^{§#}	Komuni ħafna (20)	15
	Pulmonite	Komuni ħafna (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-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija [§]	Komuni ħafna (37)	16
	Newtropenija [§]	Komuni ħafna (31)	25
	Anemija [§]	Komuni ħafna (12)	5
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament [§]	Komuni (4)	0
Disturbi fil-qalb	Fibrillazzjoni atrijali u aġitazzjoni [§]	Komuni (3)	1
Disturbi vaskulari	Emorraġija/Ematoma [§]	Komuni ħafna (16)	<1
	Epistassi	Komuni (5)	0
	Ematurja	Komuni (<1)	0
	Tbengil [§]	Komuni ħafna (15)	0
	Kontużjoni	Komuni ħafna (8)	0
	Petechiae	Komuni (6)	0
	Purpura	Komuni (2)	0
	Ekkimozi	Komuni (1)	0

MedDRA SOC	Termini ta' MedDRA		
		Il-Gradi kollha* (%)	Grad ≥3 (%)
	Pressjoni għolja §	Komuni (4)	<1
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla [§]	Komuni ħafna (13)	0
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna (19)	3
	Stitikezza	Komuni ħafna (13)	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx [§]	Komuni ħafna (10)	0
	Pruritu	Komuni (7)	0
	Dermatite esfoljattiva ġenerali	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh muskuluskelettriku [§]	Komuni ħafna (18)	2
	Uġiġh fid-dahar	Komuni ħafna (11)	<1
	Artralġja	Komuni (4)	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja [§]	Komuni ħafna (27)	1
	Gheja	Komuni ħafna (15)	0
	Astenija	Komuni (12)	<1
	Edema periferali	Komuni (2)	0
Investigazzjonijiet^{†±}	Tnaqqis fil-pjastrini ^{†±}	Komuni ħafna (65)	12
	Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili ^{†±}	Komuni ħafna (48)	18
	Tnaqqis fl-emoglobina ^{†±}	Komuni ħafna (31)	<1

* L-avvenimenti avversi ġew ikklassifikati abbażi tal-Kriterji ta' Terminologija Komuni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għal Avvenimenti Avversi (NCI-CTCAE verżjoni 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-linja bażi disponibbli kif ukoll mill-inqas valutazzjoni waħda wara l-linja bażi.

Popolazzjoni speċjali oħra

Anzjani

Mill-1550 pazjent li ngħataw il-kura b' monoterapija BRUKINSA, 61.3% kellhom 65 sena jew aktar. L-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' Grad 3 jew oghla kienet kemxejn oghla fost pazjenti anzjani li ngħataw 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 ftit oghla 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 giet osservata ebda differenza klinikament rilevanti fis-sigurtà bejn pazjenti ta' ≥65 sena jew iżgħar.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal BRUKINSA. Pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jiġu pprovduti bit-trattament ta' appoġġ xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

L-okkupanza medja tal-BTK fi stat stabbli fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem 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 rakkomandata.

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'Makroglobulinemija ta' Waldenström (WM)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BRUKINSA fil-WM ġew evalwati fi studju *open-label*, multicentru, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li qabbel zanubrutinib u ibrutinib (Studju ASPEN, BGB-3111-302) f'pazjenti li qatt ma rċievu inibitur BTK qabel. Il-pazjenti eliġibbli kellhom mill-inqas 18-il sena b'dijanjożi istoloġika klinika u definita ta' WM refrattarja/li tirkadi jew li qatt ma kienet kura, meta t-tabib li jieh u hsieb tal-kura tagħhom iqishom bħala mhux adattati għal korsijiet ta' kimo-immunoterapija standard. Il-pazjenti kellhom jissodisfaw 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}) ġew assenjati għal Koorti 1 (N = 201) u ntgħażlu b' mod każwali f' proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum (Parti A) jew 420 mg ta' ibrutinib darba kuljum (Parti B) sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossicità ma tkunx aċċettabbli. L-individwi li nstab li għandhom MYD88 ta' tip selvaġġ (MYD88^{WT}) permezz ta' sekwenzjar tal-ġeni (stmat li huwa preżenti f' madwar 10% tal-individwi rreġistrati), ġew irreġistrati f' Koorti 2 (N = 28) u rċevew 160 mg ta' zanubrutinib darbtejn kuljum fit-tielet parti tal-istudju fejn l-individwi ma ntgħāzlux 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 rġiel, 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 Pronjositiku Internazzjonali (IPSS, International Prognostic Scoring System). Mija u sitta u erbghin pazjent kellhom marda refrattarja jew li tirkadi; l-għadd medjan ta' terapiji li saru qabel kien ta' 1 (medda, 1 sa 8).

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

L-ittestjar għas-superjorità tal-punt aħħari primarju ta' VGPR jew rata ta' CR kien jehtieg ittestjar fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja qabel l-ittestjar fis-Sett ta' Analizi ta' ITT. Is-segwitu medjan kien ta' 19.4 xhur. Fil-pazjenti rikaduti/refrattarji, 19.8 % u 28.9 % kisbu VGPR jew CR fuq il-fergħat ta' ibrutinib u zanubrutinib, rispettivament. Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja ma kienx sinifikanti fis-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja (p miż-żewġ naħat = 0.1160). Tabella 5 tiġbor fil-qosor ir-rispons kif ievalutat mill-IRC għas-Sett ta' Analizi Rikaduta/Refrattarja u ITT. Ir-rispons ġie osservat b' zanubrutinib fis-sottogruppi, inkluż 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	Zanubrutinib 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 aħjar), 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				

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

Il-perċentwali huma bbażati fuq N.

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

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

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

^d Ir-rati mingħajr avveniment huma stmati permezz tal-metodu ta' Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati permezz tal-formula ta' Greenwood.

Abbażi ta' data ta' limitu aġġornata, ir-rata ta' sopravivenza 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-effikaċja ta' zanubrutinib giet 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 ektranodali, 26 (38.2%) kellhom MZL nodali, 12 (17.6%) kellhom MZL tal-milsa, u f'4 (6%) pazjenti, is-sottotip ma kienx magħruf. Zanubrutinib ingħata mill-halq b'doża ta' 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 70 sena (medda: 37 sa 95), u 53 % kienu rġiel. Iż-żmien medjan sad-dijanjożi inizjali kien ta' 61.5 xhur (medda: 2.0 sa 353.6). In-numru medjan ta' trattamenti preċedenti kien ta' 2 (medda: 1 sa 6), b'27.9% tal-pazjenti li rċiew 3 linji jew aktar ta' terapija sistematika; 98.5 % (n=67) tal-pazjenti kienu 41ċevew kimoterapija preċedenti bbażata fuq rituximab u 85.3% (n=58) tal-pazjenti kienu 41ċevew trattament preċedenti b'agenti alkalinati; 5.9% tal-pazjenti (n=4) sarilhom trapjant taċ-ċelluli staminali preċedenti. Tlieta u sittin (92.6%) pazjent kellhom status ta' prestazzjoni ECOG tal-linja bażi ta' 0 jew 1. Tnejn u għoxrin (32.4%) mill-pazjenti kellhom marda refrattarja meta daħlu fl-istudju. Ir-rispons tat-tumur kien skont il-Klassifikazzjoni ta' Lugano tal-2014 għaž-żewġ studji, u l-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons globali kif ivvalutata minn Kumitat ta' Rieżami Indipendenti (IRC) (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati tal-Effikaċja 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 setghux jiġu evalwati għall-effikaċja minhabba konferma ċentrali ta' trasformazzjoni ta' MZL għal limfoma diffuża taċ-ċellula B kbira.

^b Ir-rati mingħajr avvenimenti ġew stmati bil-metodu Kaplan-Meier b'CI ta' 95 % stmati bl-użu tal-formula ta' Greenwood. ORR: rata ta' rispons globali, CR: rispons shih, PR: rispons parzjali, DoR: durata tar-rispons, CI: intervall ta' kunfidenza, NE: ma jistax jiġi stmat

F'BGB-3111-214, iż-żmien medjan għar-rispons kien ta' 2.79 xhur (medda: 1.7 sa 11.1 xhur). Wara żmien ta' segwitu medjan tal-istudju ta' 28.04 xhur (medda: 1.64 sa 32.89 xhur), id-durata medjana

tar-rispons (DOR) kif ivvalutata mill-IRC ma ntlahqitx (CI ta' 95 % ta' 25.0 xhur sa NE), u total ta' 72.9 % (CI ta' 95 % 54.4 sa 84.9) ta' dawk li wiegħbu kienu stmati li kienu mingħajr avvenimenti wara 24 xahar mir-rispons inizjali.

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

Pazjenti b'Leukimja Limfoċitika Kronika (CLL)

L-effikaċja ta' BRUKINSA f'pazjenti b'CLL għet 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 Preċedentement.

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). Fergħa C (Koorti 2) huwa prova multiċentrika b'fergħa waħda ta' monoterapija ta' zanubrutinib f'110 pazjenti b'CLL mhux ittrattata preċedentement b'del(17p) ikkonfermata ċentralment.

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

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

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

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

Fil-Koorti 1, il-pazjenti fil-fergħa A ta' zanubrutinib irċevew 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Fil-fergħa B, il-pazjenti rċevew bendamustine f'doża ta' 90 mg/m²/jum fl-ewwel jumejn ta' kull ċiklu għal 6 ċikli u rituximab f'doża ta' 375 mg/m² għa Ċiklu 1, u f'doża ta' 500 mg/m² għal Ċikli 2 sa 6. Kull ċiklu ta' trattament kien jikkonsisti f'madwar 28 jum. Fil-Koorti 2 (fergħa C), il-pazjenti rċevew zanubrutinib 160 mg darbtejn kuljum sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Għall-Koorti 1, il-punt tat-tmiem primarju kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), ivvalutata minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti (IRC). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu 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 parzjali jew oghla kif ivvalutat mill-IRC kien ta' 2.89 xhur (medda: 1.8, 14.2) u ta' 2.86 xhur (medda: 1.9, 13.9) fil-fergħa ta' zanubrutinib ta' Koorti 1 u Koorti 2, rispettivament.

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-koorti 1 huma pprezentati fit-Tabella 7. Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS għaž-żewġ ferġat fil-Koorti 1 huma murija fil-Figura 1.

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja fl-istudju SEQUOIA

Punt tat-Tmien	Koorti 1* Pazjenti mingħajr Del(17p)	
	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)
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 sħiħ, CRi: rispons sħiħ bi rkupru ematopojetiku mhux komplut, nPR: rispons parzjali nodulari, PR: rispons parzjali, PR-L: rispons parzjali b'limfoċitoma, CI: intervall ta' kunfidenza, NE: mhux stmat, iż-żmien medjan ta' segwitu għall-PFS kien ta' 25.0 xahar (95% CI: 24.6, 25.2).

* Sett ta' analiżi ITT

[†] Ivvalutata minn kumitat ta' rieżami ċentrali indipendenti.

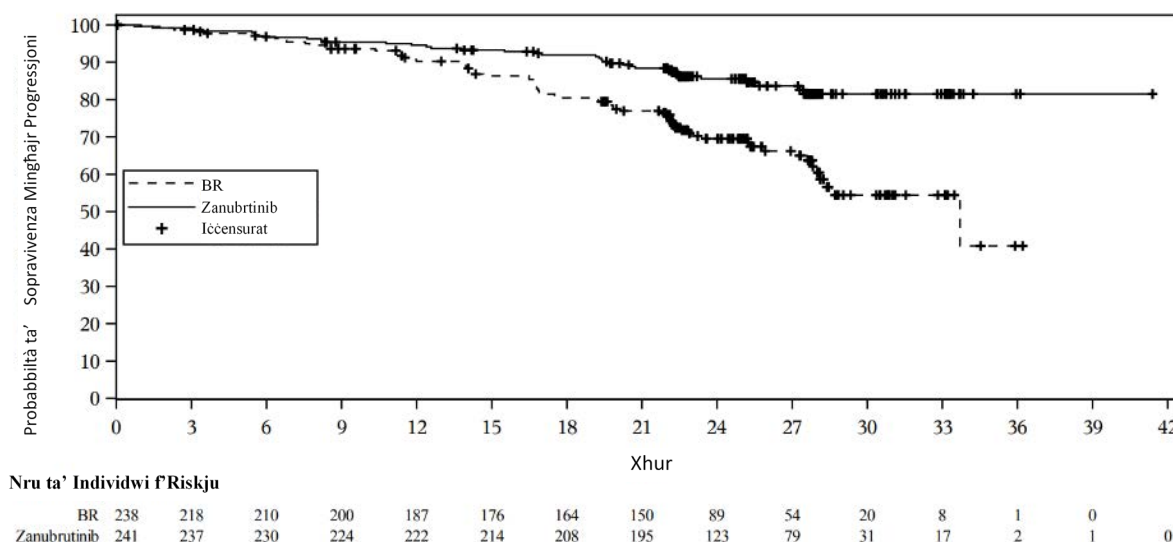
^a Ibbażata fuq l-istima ta' Kaplan-Meier.

^b Ibbażat fuq mudell stratifikat ta' rigressjoni ta' Cox b'bamdamustine + rituximab bħala l-grupp ta' referenza.

^c Ibbażat fuq test stratifikat log-rank.

F'analizi ad hoc aġġornata b'segwitu medjan ta' 33.5 xhur għall-PFS, il-PFS ivvalutata mill-investigatur baqgħet konsistenti mal-analiżi primarja b'HR ta' 0.33 (95% CI: 0.22 sa 0.48, P deskrittiv ta' <0.0001) fil-fergħa ta' zanubrutinib fuq il-fergħa ta' BR. Il-PFS medjana ma ntlahqitx bil-fergħa ta' zanubrutinib u kienet ta' 39.2 xhur għall-fergħa ta' BR. F'36 xahar wara l-għażla b'mod każwali, 83.6 % tal-pazjenti ttrattati b'zanubrutinib u 55.1 % b'BR kienu stmati li kienu hielsa mill-progressjoni u ħajjin. B'segwitu medjan ta' 35.8 xhur, l-OS medjana ma ntlahqitx għaž-żewġ ferġat; 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' Fazi 3 ta' Zanutrutinib meta Mqabbal ma' Ibrutinib f' Pazjenti b' CLL Rikaduta/Refrattarja (R/R)

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

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

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

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

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

Minn total ta' 652 pazjent, 327 ġew assenjati għal monoterapija ta' zanutrutinib, 325 għal monoterapija ta' ibrutinib. L-evalwazzjoni tal-effikaċja hija bbażata fuq l-analiżi interim speċifikata minn qabel tal-ewwel 415-il pazjent randomizzat tal-popolazzjoni ITT. Minn dawn, 207 ġew randomizzati għal monoterapija ta' zanutrutinib, 208 għal monoterapija ta' ibrutinib. Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f' Tabella 8.

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

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

Tabella 8: Riżultati tal-Effikaċja fl-istudju ALPINE (Analiżi Finali tas-415 Pazjent Randomizzat Kollha) mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll) u l-Valutazzjoni tal-IRC

	Ivvalutata mill-Investigatur (punt tat-tmiem primarju definit mill-protokoll)		Ivvalutata mill-IRC	
Punt tat-Tmiem	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 naħa waħda <0.0001		valur p minn naħa 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' kunfidenza

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

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

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

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

fergħa ta' zanubrutinib u 64.0 % (95% CI 49.2, 77.1; 32 minn 50 pazjent b' mutazzjoni del (17p)) fil-fergħa ta' ibrutinib.

Total ta' 652 pazjent ġew irregistrati fiż-żmien speċifikat minn qabel tal-analiżi finali tal-PFS (data tal-qtugħ 8 ta' Awwissu 2022). Iż-żmien medjan tas-segwitu 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-effikaċja għall-PFS huma pprezentati f' Tabella 9, u Pjan Kaplan-Meier kif ivvalutat mill-IRC huwa provdut f' Figura 2.

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

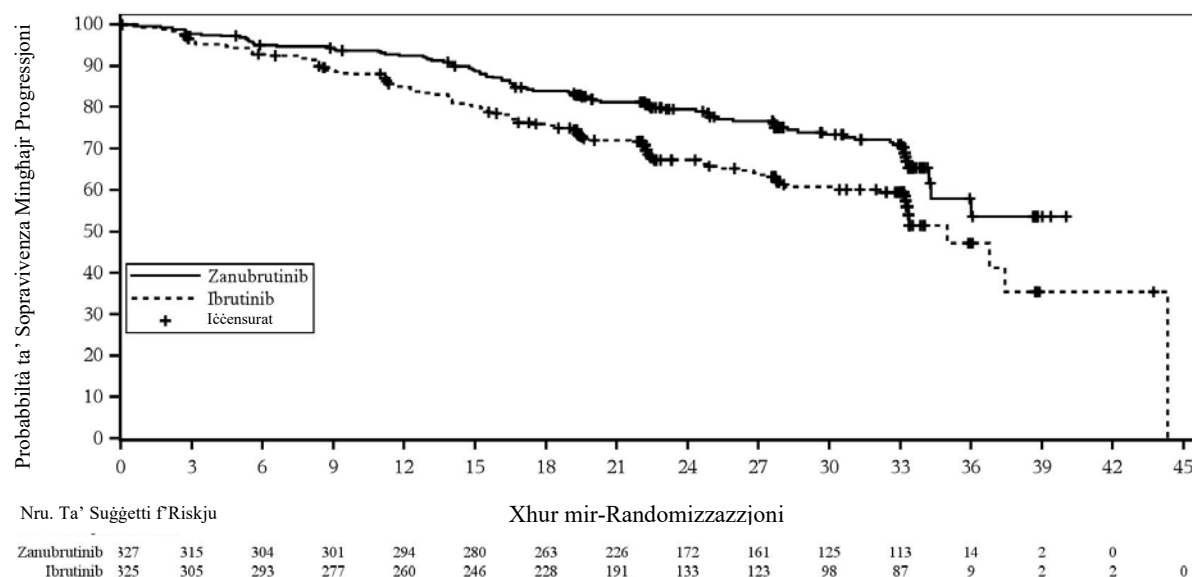
Punt ta' Tmien	Vvalutati minn Investigatur		Ivvalutati indipendentament*	
	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni				
Avvenimenti, n (%)	87 (26.6)	118 (36.3)	88 (26.9)	120 (36.9)
Proporzjon ta' Periklu ^a (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)		0.65 (0.49, 0.86)	
Valur-p b'2 naħat ^b	0.0024		0.0024	

* Mill-kumitat ċentrali indipendenti ta' reviżjoni.

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

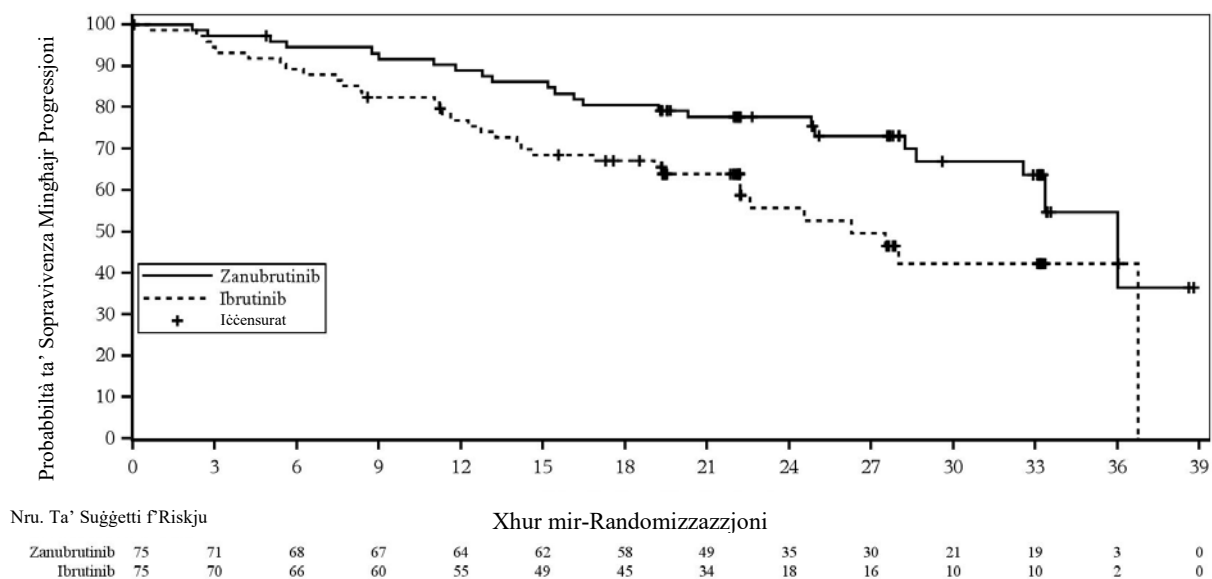
^b Ibbażat fuq test stratifikat tal-log-rank.

Figura 2: Pjan Kaplan-Meier tas-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni mir-Revizjoni 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 revizjoni indipendenti, il-proporzjon ta' periklu kien 0.52 (95% CI 0.30, 0.88) (Figura 3).

Figura 3: Pjan Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni mir-Revizjoni Ċentrali Indipendenti ghal 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 ġenerali ma ntlahqet fl-ebda grupp b'17% mill-pazjenti jesperjenzaw avveniment.

Pazjenti b'Limfoma Follikulari (FL)

L-effikaċja ta' zanubrutinib flimkien ma' obinutuzumab kontra obinutuzumab giet ivvalutata fl-istudju ROSEWOOD (BGB-3111-212), studju multiċentriku ta' fażi 2, *open-label*, randomizzat. B'mod ġenerali, 217-il pazjent b'limfoma follikulari (FL) ta' Grad 1-3a rikaduta (definita mill-progressjoni tal-marda wara t-tlestija tal-aktar terapija reċenti) jew refrattarja (definita bħala nuqqas li jinkiseb CR jew PR għall-aktar terapija reċenti) li qabel kienu rċewew mill-inqas żewġ terapiji sistemici minn qabel inkluz antikorp anti-CD20 u terapija kombinata xierqa bbażata fuq l-alkili, ġew irregistrati. Il-pazjenti ġew randomizzati 2:1 għal jew zanubrutinib 160 mg oralment darbtejn kuljum sakemm issehh progressjoni tal-marda jew tossiċità 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 ċiklu, imbagħad f'Jum 1 ta' ċikli 2-6. Kull ċiklu kien twil 28 jum. Il-pazjenti rċewew żamma fakultattiva ta' obinutuzumab, infużjoni waħda kull ċiklu ieħor, għal massimu ta' 20 doża.

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

Ir-randomizzazzjoni giet 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 (Ċina kontra pajjiżi oħra).

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja 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 Bojod. Il-biċċa l-kbira (97.2%) tal-pazjenti kellhom stat tal-prestazzjoni ECOG fil-linja 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-linja bażi ta' ≥ 1 li għandha dijametru ta' ≥ 5 cm). Mija u tlieta u ghoxrin 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 fiha rituximab [monoterapija jew flimkien mal-kimoterapija], jew il-progressjoni fi żmien 6 xhur mill-aħħar doża 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-hin ta' segwitu medjan huwa muri fit-Tabella 10. Id-durata medjana ta' esponiment għal zanubrutinib kien ta' 12.4 xahar fid-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Diċembru 2024.

Mit-72 pazjent randomizzati fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab, 36 għamlu crossover għat-terapija kombinata.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons globali (definit bħala rispons parzjali jew rispons sħiħ) kif determinat minn rieżami ċentrali indipendenti bl-użu tal-Klassifikazzjoni ta' Lugano għall-NHL. Punti tat-tmiem sekondarji ewlenin inkludew id-durata ta' rispons (DOR), is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) u s-sopravivenza ġenerali (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 (%)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N=145) n (%)	Obinutuzumab (N=72) n (%)
Data tal-għeluq tad-data	31DIĊ2024		25ĠUN2022	
Żmien medjan ta' segwitu (Xhur)	36.83	31.52	20.21	20.40
Rata ta' Rispons Globali, n (%) (95% CI ^a)	102 (70.3) (62.2, 77.6)	32 (44.4) (32.7, 56.6)	100 (69.0) (60.8, 76.4)	33 (45.8) (34.0, 58.0)
Valur-p ^b	0.0003		0.0012	
CR	61 (42.1)	14 (19.4)	57 (39.3)	14 (19.4)
PR	41 (28.3)	18 (25.0)	43 (29.7)	19 (26.4)
Tul tar-Rispons (Xhur)				
Medjan (95% CI) ^c	32.9 (19.6, 43.1)	14.0 (9.2, 26.5)	NE (25.3, NE)	14 (9.2, 25.1)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (Xhur)				
Medjan (95% CI) ^c	22.1 (16.1, 34.0)	10.3 (6.5, 13.8)	28.0 (16.1, NE)	10.4 (6.5, 13.8)

Rata ta' Rispons Globali: CR + PR, CR: rispons sħiħ, PR: rispons parzjali

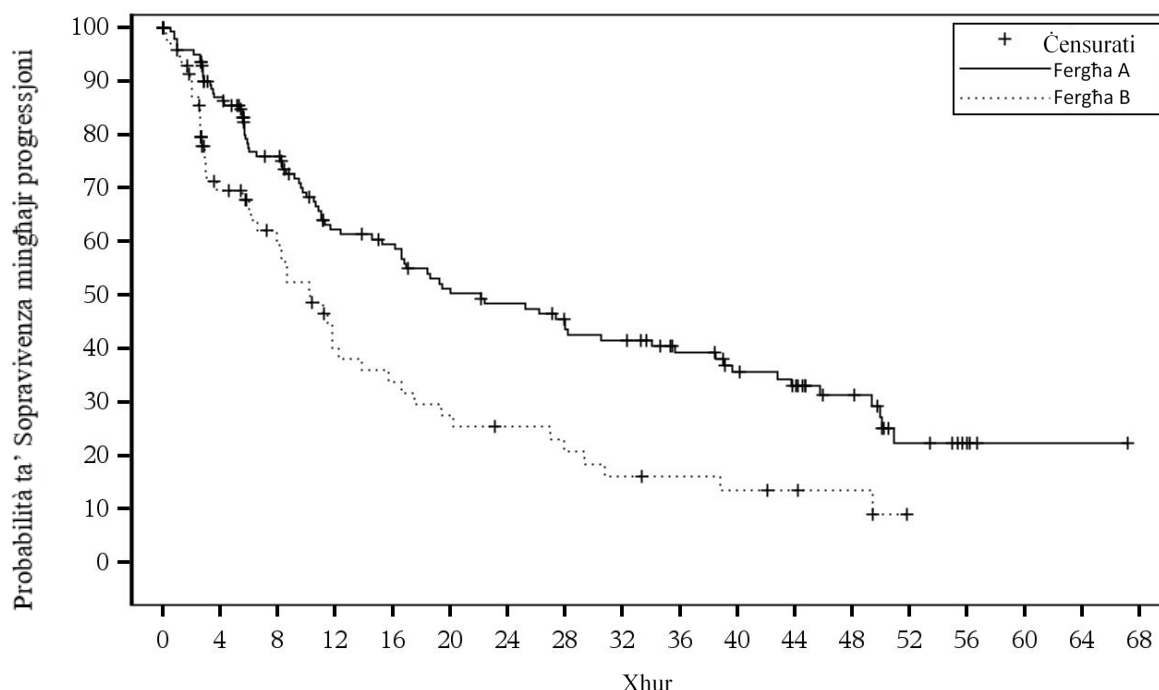
^a Stmat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson.

^b Il-metodu Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont l-istat refrattarju ta' rituximab, numru ta' linji preċedenti 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 Minghajn Progressjoni mir-Rieżami Ċentrali Indipendenti (ITT)



Numru ta' pazjenti f'riskju:

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

Fergħa A, Zanubrutinib + Obinutuzumab; Fergħa B, Obinutuzumab

Sopravivenza Ġenerali

Mill-31 ta' Diċembru 2024, 51 pazjent (35.2%) fil-fergħa kombinata u 33 pazjent (45.8%) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab mietu. Fit-18-il xahar, ir-rati ta' sopravivenza ġenerali kienu 84.1% (95%CI: 76.6, 89.3) fil-fergħa kombinata u 71.5% (95%CI: 59.0, 80.8) fil-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab. L-analiżi OS tista' tigi mfixkla minn 36 pazjent (50.0%) li għamlu crossover mill-fergħa ta' monoterapija ta' obinutuzumab għall-fergħa kombinata.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati 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

Brukinsa huwa disponibbli bħala kapsuli ibsin (80 mg) u pilloli miksija b'rita (160 mg). Studji komparattivi dwar il-bijodisponibbiltà u l-bijoeqwalenza indikaw li f'kundizzjonijiet ta' sawm, is- C_{max} hija 1.2 darbiet oghla u l-AUC hija bijoeqwalenti għall-formulazzjoni tal-pillola meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula. F'kundizzjonijiet fejn wiehe ikun kiel, is- C_{max} kienet 1.5 sa 1.8 darbiet oghla u l-AUC kien 1.1 sa 1.2 darbiet oghla għall-formulazzjoni tal-pillola meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula. Ir-relazzjoni bejn l-esponiment u s-sigurtà wriet li l-esponiment oghla bil-formulazzjoni tal-pillola ma jwassalx għal kwistjonijiet addizzjonali ta' sigurtà.

Il-konċentrazzjoni massima ta' zanubrutinib fil-plażma (C_{max} , maximum plasma concentration) u l-erja taħt il-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma matul il-kurva taż-żmien (AUC, area under the plasma

drug concentration over time curve) jiżdiu proporzjonalment fuq medda ta' doża li tvarja minn 40 mg sa 320 mg (0.13 sa darba waħda tad-doża totali rakkomandata kuljum). Ġiet osservata akkumulazzjoni sistemika limitata ta' zanubrutinib wara għoti ripetut għal ġimħa.

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

Assorbiment

It- t_{max} medjan ta' zanubrutinib huwa ta' sagħtejn. Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-AUC jew fis- C_{max} ta' zanubrutinib wara l-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-fażi terminali (V_z/F) kien ta' 522 L (71%). Madwar 94% ta' zanubrutinib jintrabat mal-proteina fil-plażma u l-proporzjon tad-demem mal-plażma kien ta' 0.7-0.8.

Metabolizmu

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

Eliminazzjoni

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-età (19 sa 90 sena; età medja 65 ± 12.5) ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1 291).

Sess

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

Razza

Ir-razza (964 Bojod, 237 Asjatiċi, 30 Suwed u 25 kategorizzati bħala Ohrajn) ma kellhiex effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbażi 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 kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (N=1291).

Indeboliment tal-Kliewi

Zanubrutinib fit li xejn jiġi eliminat mill-kliewi. Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, indeboliment hafif u moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 30 mL/min kif stmat mill-ekwazzjoni ta' Cockcroft-Gault) ma kellu l-ebda influwenza fuq l-esponiment ta' zanubrutinib. L-analiżi kienet ibbażata fuq 362 pazjenti b'funzjoni tal-kliew normali, 523 b'indeboliment hafif 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 (CrCl < 30 mL/min) u tad-dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' zanubrutinib mhumiex magħrufa.

Indeboliment tal-fwied

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

Studji in vitro

Enzimi CYP

Zanubrutinib huwa inibitur dgħajef 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 jinterferixx mal-effett ta' ADCC indott mill-antikorp anti-CD20. Studji *in vitro*, *ex vivo* u f'annimali wrew li zanubrutinib ma kellu l-ebda effett jew kelli effetti minimi fuq l-attivazzjoni tal-plejtlits, l-espressjoni tal-glikoproteina u l-formazzjoni tat-trombus.

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

Effett tossiku ġenerali

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

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

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

Karċinoġeniċità/effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità b'zanubrutinib.

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

Effett tossiku fuq l-iżvilupp u fuq ir-riproduzzjoni

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

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

L-ġhoti 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 wiehded u iehor 25 darba ogħla mill-esponiment terapewtiku fil-bniedem u kienet assoċjata mat-tossiċità fl-omm.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Sodium lauryl sulfate (E487)
Colloidal anhydrous silica
Povidone
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)

Triacetin
Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Fliexken tal-HDPE b'għeluq tal- polypropylene reżistenti għat-tfal. Kull kartuna fiha flixkun wiehed ta' 60 pillola miksijin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/21/1576/002

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

22 ta' Novembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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, multiċentru, ta' fażi 3, open-label, randomizzat ta' zanubrutinib u rituximab kontra lenalidomide u rituximab f'pazjenti b'limfoma taż-żona marginali rikaduta/refrattarja ((NCT05100862).	sa Q4 tal-2028

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin
Zanubrutinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

BRUKINSA

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin
zanubrutinib

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

Kull kapsula iebsa fiha 80 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli iebsa
120 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/21/1576/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 160 mg pilloli miksijin b'rita
Zanubrutinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/21/1576/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

BRUKINSA

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BRUKINSA 160 mg pilloli miksijin b'rita
zanubrutinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' zanubrutinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/21/1576/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

BRUKINSA 80 mg kapsuli ibsin zanubrutinib

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu BRUKINSA u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

BRUKINSA jintuża wkoll għat-trattament tal-limfoma follikulari (FL). L-FL hija kanċer li jikber bil-mod li jaffettwa l-limfoċiti B. Meta jkollok l-FL, ikollok kwantità kbira minn dawn il-limfoċiti B fin-noduli limfatiċi, fil-milsa, u fil-mudullun tal-għadam. BRUKINSA jittiehed flimkien ma' mediċina oħra msejha "obinutuzumab" meta l-marda titfaċċa lura jew meta l-mediċini 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-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk qatt kellek tbenġil jew fsada mhux tas-soltu jew qiegħed fuq xi mediċini jew supplimenti li jżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni "Mediċini oħra u BRUKINSA"). Jekk għamilt operazzjoni riċentement jew qed tippjana 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: qtugħ ta' nifs, dgħufija, sturdament, thoss kollox idur bik, iħossok ħazin jew kważi jħossok ħazin, uġiġ fis-sider jew nefha fis-saqajn
- jekk qatt ġejt avżat li inti f'riskju ogħla ta' infezzjonijiet. Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batteriċi jew fungali waqt it-trattament b'BRUKINSA bis-sintomi possibbli li ġejjin: deni, sirdat, dgħufija, konfużjoni, uġiġ fil-ġisem, sintomi ta' rih jew influwenza, thossok għajjen jew thoss qtugħ ta' nifs, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra).
- jekk qatt kellek jew jista' jkollok l-epatite B. Dan għaliex BRUKINSA jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva. Il-pazjenti jiġu ċċekjati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk kellek xi operazzjoni dan l-aħħar, speċjalment jekk jista' jaffettwa kif tassorbi ikel jew mediċini mill-istonku jew l-imsaren tiegħek
- jekk riċentement kellek għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, taċ-ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet jew tal-plejtlis fid-demmm tiegħek
- jekk fil-passat kellek karċinomi oħra inkluż kanċer tal-ġilda (eż., karċinoma taċ-ċellula bażali jew karċinoma taċ-ċellula skwamuża). Jekk jogħġbok uża protezzjoni kontra x-xemx

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

Testijiet u kontrolli qabel u matul il-kura

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

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

Tfal u adolexxenti

BRUKINSA m'ghandux jintuża f'pazjenti taħt it-18-il sena, għax mhux probabbli li jaħdem.

Mediċini oħra u BRUKINSA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr riċetta, mediċini tal-ħxejjex 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' jgħieghlek ikollok fsada aktar faċilment. Dan ifisser li għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu mediċini oħra li jżidu r-riskju ta' fsada. Dan jinkludi mediċini bħal:

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

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

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

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

BRUKINSA ma' ikel

Għid lit-tabib tiegħek jekk tikkonsma l-grapefruit jew il-laring ta' Sevilja (laring qares) minhabba li jista' jżid l-ammont ta' BRUKINSA fid-demem tiegħek.

Tqala u treddiġh

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

Nisa li jistgħu jgħorġu 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.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok ghajjen jew stordut wara li tiehu BRUKINSA, li jista' jaffetwalek il-hila biex issuq jew tuza magni. Jekk thossok ghajjen(a) jew stordut(a) wara li tiehu BRUKINSA, m'ghandekx issuq jew tuza magni.

BRUKINSA fih sodium

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

3. Kif tiehu BRUKINSA

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew talispizjar tieghek. Iccekja mat-tabib jew mal-ispijjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza rakkomandata hija 320 mg (4 kapsuli) kuljum, *jew* bhala 4 kapsuli darba kuljum *jew* 2 kapsuli filghodu u 2 filghaxija.

It-tabib tieghek jista' jaggusta d-doza.

Hu l-kapsuli mill-halq b'tazza ilma mal-ikel jew bejn l-iklet.

Hu l-kapsuli madwar l-istess hin kuljum.

BRUKINSA jahdem l-ahjar meta jinbela' shih. Ghalhekk, ibla' l-kapsuli shah, tiftahomx, tkissirhomx u tomghodhomx.

Jekk tiehu BRUKINSA aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu BRUKINSA

Jekk tinsa tiehu doza, hudha fil-hin skedat li jmiss u kompli l-iskeda normali. Jekk tiehu BRUKINSA darba kuljum, hu d-doza tieghek li jmiss l-ghada. Jekk tiehu l-medicina darbtejn kuljum, filghodu u filghaxija u tinsa tohodha filghodu, hu d-doza tieghek li jmiss filghaxija. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu. Jekk m'intix cert, kellem lit-tabib, l-ispijjar jew l-infermier tieghek dwar meta ghandek tiehu d-doza li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu BRUKINSA

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jghidlekx it-tabib biex taghmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispijjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf milli tiehu BRUKINSA u ghid lit-tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li gejjin:

raxx imqabbez li jhokk, diffikulta' biex tiehu n-nifs, nefha f'wiccek, tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma - jista' jkun li jkollok reazzjoni allergika ghall-medicina.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li gejjin

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

- deni, bard, ugigh fil-gisem, thossok ghajjen, sintomi ta' rih jew influwenza, qtugħ ta' nifs,

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

- tbengil jew tendenza oghla ta' tbengil; kontużjonijiet
- fsada
- uġiġh fil-muskoli u fl-għadam
- raxx tal-ġilda
- dijarea; it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħtik sostituzzjoni ta' fluwidu u melh jew xi medikazzjoni oħra
- sogħla
- għeja
- pressjoni għolja tad-demm
- stitikezza
- sturdament
- 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 ta' ċelluli tad-demm tiegħek.

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

- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħin
- tinfarag
- ħakk fil-ġilda
- infezzjoni fil-pulmun (infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju)
- tikek żgħar ta' ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- rata ta' tahbit tal-qalb mghaġġla, tahbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjed jew mhux uguali, sturdament, qtugħ ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problem fir-ritmu tal-qalb)
- dgħufija
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm b'deni (newtopenija bid-deni)

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

- riattivazzjoni tal-Epatite B (jekk kellek Epatite B, din tista' terġa' tfeġġ)
- ħruġ ta' demm mill-imsaren (demm fl-ippurgar)
- sehhew livelli mhux tas-soltu ta' sustanzi kimiċi fid-demm ikkawżati mit-tkissir mghaġġel ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' liżi tat-tumur)

Mhux Magħruf:

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen BRUKINSA

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih BRUKINSA

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

Kif jidher BRUKINSA u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

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

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

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

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Malta

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

Nederland

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

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

BRUKINSA 160 mg pilloli miksijin b'rita zanubrutinib

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu BRUKINSA u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

BRUKINSA jintuża wkoll għat-trattament tal-limfoma follikulari (FL). L-FL hija kanċer li jikber bil-mod li jaffettwa l-limfoċiti B. Meta jkollok l-FL, ikollok kwantità kbira minn dawn il-limfoċiti B fin-noduli limfatiċi, fil-milsa, u fil-mudullun tal-għadam. BRUKINSA jittiehed flimkien ma' mediċina oħra msejha "obinutuzumab" meta l-marda titfaċċa lura jew meta l-mediċini 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-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk qatt kellek tbenġil jew fsada mhux tas-soltu jew qiegħed fuq xi mediċini jew supplimenti li jżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni "Mediċini oħra u BRUKINSA"). Jekk għamilt operazzjoni riċentement jew qed tippjana 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: qtugħ ta' nifs, dgħufija, sturdament, thoss kollox idur bik, iħossok ħażin jew kważi jħossok ħażin, uġiġh fis-sider jew nefha fis-saqajn
- jekk qatt ġejt avżat li inti f'riskju ogħla ta' infezzjonijiet. Tista' tesperjenza infezzjonijiet virali, batteriċi jew fungali waqt it-trattament b'BRUKINSA bis-sintomi possibbli li ġejjin: deni, sirdat, dgħufija, konfużjoni, uġiġh fil-ġisem, sintomi ta' rih jew influwenza, thossok għajjen jew thoss qtugħ ta' nifs, sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra).
- jekk qatt kellek jew jista' jkollok l-epatite B. Dan għaliex BRUKINSA jista' jikkawża li l-epatite B terġa' ssir attiva. Il-pazjenti jiġu ċċekjati mill-qrib mit-tabib tagħhom għal sinjali ta' din l-infezzjoni qabel ma tinbeda l-kura
- jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk kellek xi operazzjoni dan l-aħħar, speċjalment jekk jista' jaffettwa kif tassorbi ikel jew mediċini mill-istonku jew l-imsaren tiegħek
- jekk riċentement kellek għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demmm, taċ-ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet jew tal-plejtlis fid-demmm tiegħek
- jekk fil-passat kellek karċinomi oħra inkluż kanċer tal-ġilda (eż., karċinoma taċ-ċellula bażali jew karċinoma taċ-ċellula skwamuża). Jekk jogħġbok uża protezzjoni kontra x-xemx

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

Testijiet u kontrolli qabel u matul il-kura

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

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

Tfal u adolexxenti

BRUKINSA m'ghandux jintuża f'pazjenti taħt it-18-il sena, għax mhux probabbli li jaħdem.

Mediċini oħra u BRUKINSA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb mingħajr riċetta, mediċini tal-ħxejjex 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' jgħieghlek ikollok fsada aktar faċilment. Dan ifisser li għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tiehu mediċini oħra li jżidu r-riskju ta' fsada. Dan jinkludi mediċini bħal:

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

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

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

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

BRUKINSA ma' ikel

Għid lit-tabib tiegħek jekk tikkonsma l-grapefruit jew il-laring ta' Sevilja (laring qares) minhabba li jista' jżid l-ammont ta' BRUKINSA fid-demem tiegħek.

Tqala u treddiġħ

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

Nisa li jistgħu joħorgu 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 tieghek immedjatament jekk toħroġ tqila.
- Treddax waqt li qed tieħu din il-mediċina. BRUKINSA jista' jgħaddi fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen jew stordut wara li tieħu BRUKINSA, li jista' jaffetwalek il-ħila biex issuq jew tuża magni. Jekk thossok għajjen(a) jew stordut(a) wara li tieħu BRUKINSA, m'għandekx issuq jew tuża magni.

BRUKINSA fih sodium u lactose

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

Din il-mediċina fiha lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif tieħu BRUKINSA

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

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

It-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża.

Ħu l-pilloli mill-ħalq b'tazza ilma mal-ikel jew bejn l-ikket.

Ħu l-pilloli madwar l-istess hin kuljum.

Il-pilloli jistgħu jinqasmu f'żewġ biċċiet ugwali. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tieghek se jgħidlek jekk ikollokx bżonn taqsam il-pilloli.

Tomgħodhomx jew tfarrakomx.

Jekk tieħu BRUKINSA aktar milli suppost

Jekk tieħu BRUKINSA aktar milli suppost, kellem tabib minnufih. Ħu l-pakkett tal-pilloli u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tieħu BRUKINSA

Jekk tinsa tieħu doża, ħudha fil-hin skedat li jmiss u kompli l-iskeda normali. Jekk tieħu BRUKINSA darba kuljum, ħu d-doża tieghek li jmiss l-għada. Jekk tieħu l-mediċina darbtejn kuljum, filgħodu u filgħaxija u tinsa toħodha filgħodu, ħu d-doża tieghek li jmiss filgħaxija. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tieghek dwar meta għandek tieħu d-doża li jmiss.

Jekk tiegħaf 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-ispiżjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Ghid lit-tabib tieghek immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin

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

- deni, bard, uġiġ fil-ġisem, thossok għajjen, sintomi ta' riħ jew influwenza, qtugħ ta' nifs, awrina frekwenti u twegġa' - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni (virali, batterjali jew fungali). Dawn jistgħu jinkludu infezzjonijiet fl-imnieher, sinus jew gerżuma (infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq), pulmonite jew fl-apparat tal-awrina.
- tbengil jew tendenza oġhla ta' tbengil; kontużjonijiet
- fsada
- uġiġ fil-muskoli u fl-għadam
- raxx tal-ġilda
- dijarea; it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jagħtik sostituzzjoni ta' fluwidu u melħ jew xi medicina oħra
- sogħla
- għeja
- pressjoni għolja tad-demmm
- stitikezza
- sturdament
- demmm fl-awrina
- testijiet tad-demmm li juru tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demmm. It-tabib tieghek għandu jagħmel testijiet tad-demmm waqt il-kura bi BRUKINSA biex jiċċekkja n-numru ta' ċelluli tad-demmm tieghek.

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

- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħin
- tinfarag
- ħakk fil-ġilda
- infezzjoni fil-pulmun (infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju)
- tikek żgħar ta' ħruġ ta' demmm taħt il-ġilda
- rata ta' taħbit tal-qalb mġhaġġla, taħbit tal-qalb maqbuż, polz dgħajjef jew mhux ugwali, sturdament, qtugħ ta' nifs, skumdità fis-sider (sintomi ta' problem fir-ritmu tal-qalb)
- dgħufija
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm b'deni (newtroopenija bid-deni)

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

- riattivazzjoni tal-Epatite B (jekk kellek Epatite B, din tista' terġa' tfeġġ)
- ħruġ ta' demmm mill-imsaren (demmm fl-ippurgar)
- seħħew livelli mhux tas-soltu ta' sustanzi kimiċi fid-demmm ikkawżati mit-tkissir mġhaġġel ta' ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament tal-kanċer u xi drabi anke mingħajr trattament (sindrome ta' liżi tat-tumur)

Mhux Magħruf:

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen BRUKINSA

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ 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 pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' zanubrutinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - kontenut tal-pillola: lactose monohydrate, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate (E487), colloidal silicon dioxide, povidone, microcrystalline cellulose, u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "BRUKINSA fih sodium u lactose").
 - kisja b'rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, Brilliant blue FCF aluminium lake (E133) u Indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher BRUKINSA u l-kontenut tal-pakkett

BRUKINSA huwa pillola miksija b'rita, ovali, blu, b'tul ta' 16 mm u b'wisa' ta' 7.8 mm, bl-ittri "zanu" mnaqqxa fuq naħa waħda u b'linja tal-qsim fin-nofs tan-naħa l-oħra. Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ nofsijiet ugwali.

Il-pilloli huma pprovduti fi flixkun tal-plastik b'għeluq reżistenti għat-tfal. Kull kartuna fiha flixkun wieħed ta' 60 pillola miksijin b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien
BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 0800 89 307

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

BeOne Medicines, Denmark Branch
Tlf: 808 10 660

Deutschland

BeOne Medicines Germany GmbH
Tel: 0800 200 8144

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

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

España

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

France

BeOne Medicines France Sarl
Tél: 080 554 3292

Hrvatska

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

Ireland

BeOne Medicines UK, Ltd
Tel: 1800 812 061

Ísland

BeOne Medicines Sweden AB
Sími: 800 4418

Italia

BeOne Medicines Italy Srl
Tel: 800 588 525

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

BeOne Medicines Belgium
Tél/Tel: 800 85520

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

BeOne Medicines Sweden AB
Tlf: 800 31 491

Österreich

BeOne Medicines Austria GmbH
Tel: 0800 909 638

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0800 774 047

Sverige

BeOne Medicines Sweden AB
Puh/Tel: 0200 810 337

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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