

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRUKINSA 80 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 80 mg zanubrutinib

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Witte tot gebroken witte ondoorzichtige harde capsule met een lengte van 22 mm, gemarkeerd met “ZANU 80” in zwarte inkt

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie.

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale-zonelymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestart en plaatsvinden onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen totale dagelijkse dosis zanubrutinib is 320 mg. De dagelijkse dosis kan eenmaal per dag (vier capsules van 80 mg) of tweemaal per dag verdeeld over twee doses van 160 mg (twee capsules van 80 mg) worden ingenomen. De behandeling met Brukinsa moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Aanbevolen dosisaanpassingen van zanubrutinib voor bijwerkingen van graad 3 of hoger staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bijwerking	Optreden van de bijwerking	Dosisaanpassing (aanvangsdosis: 320 mg eenmaal daags of 160 mg tweemaal daags)
Niet-hematologische toxiciteiten \geq graad 3 Febriele neutropenie graad 3	Eerste	Onderbreek het gebruik van BRUKINSA Zodra toxiciteit is verminderd tot \leq graad 1 of baseline; hervat op 320 mg eenmaal daags of 160 mg tweemaal daags
Trombocytopenie graad 3 met significante bloeding	Tweede	Onderbreek het gebruik van BRUKINSA Zodra toxiciteit is verminderd tot \leq graad 1 of baseline; hervat op 160 mg eenmaal daags of 80 mg tweemaal daags
Neutropenie graad 4 (duur van > 10 opeenvolgende dagen)	Derde	Onderbreek het gebruik van BRUKINSA Zodra toxiciteit is verminderd tot \leq graad 1 of baseline; hervat op 80 mg eenmaal daags
Trombocytopenie graad 4 (duur van > 10 opeenvolgende dagen)	Vierde	Stop met het gebruik van BRUKINSA

Asymptomatische lymfocytose mag niet worden beschouwd als een bijwerking en deze patiënten moeten BRUKINSA blijven gebruiken.

Dosisaanpassing voor gelijktijdige behandeling

Dosisaanpassing voor gebruik met CYP3A-remmers of -inductoren (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2):

Tabel 2: aanbevolen doseringsaanpassing bij gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

CYP3A	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel	Aanbevolen dosering
Remming	Krachtige CYP3A-remmer (bijv. posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg eenmaal daags
	Matige CYP3A-remmer (bijv. erytromycine, ciprofloxacine, diltiazem, dronedaron, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitsap, Sevilla-sinaasappels)	80 mg tweemaal daags
Inductie	Krachtige CYP3A-inductor (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid)	Vermijd gelijktijdig gebruik; overweeg alternatieve middelen met minder CYP3A-inductie
	Matige CYP3A-inductor (bijv. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline)	

Gemiste dosis

Er mag geen dubbele dosis genomen worden om een vergeten dosis in te halen. Als een dosis niet op het geplande tijdstip is ingenomen, moet de volgende dosis volgens het normale schema worden genomen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Voor oudere patiënten (leeftijd \geq 65 jaar) is geen specifieke dosisaanpassing vereist.

Nierfunctiestoornis

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min, berekend met de Cockcroft-Gault-formule). De gegevens over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis en ESRD ($n = 12$) zijn beperkt. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) of met dialyse moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Er zijn in klinische onderzoeken patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornis met BRUKINSA behandeld. De aanbevolen dosis BRUKINSA voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is 80 mg oraal tweemaal daags. De veiligheid van BRUKINSA is niet beoordeeld bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Controleer deze patiënten nauwkeurig op bijwerkingen van BRUKINSA (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BRUKINSA bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BRUKINSA is voor oraal gebruik. De harde capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de capsules in hun geheel met water in te slikken en de capsules niet te openen, te breken of stuk te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemorragie

Ernstige en fatale bloedingsvoorvallen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met BRUKINSA-monotherapie. Bloedingsvoorvallen van graad 3 of hoger, waaronder intracranieële en gastro-intestinale bloedingen, hematurie en hemothorax, zijn bij patiënten gemeld (zie rubriek 4.8). Bloedingen van elke graad, inclusief purpura en petechiën, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten. Het mechanisme van de bloedingsvoorvallen wordt niet goed begrepen.

BRUKINSA kan het risico op bloedingen verhogen bij patiënten die trombocytenuitremmers of anticoagulantia krijgen en patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen. Dosisaanpassing volgens de aanbevelingen kan nodig zijn voor bijwerkingen van graad 3 of hoger (zie rubriek 4.2). Warfarine en andere vitamine-K-antagonisten mogen niet gelijktijdig met BRUKINSA worden toegediend. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van bloeding en het volledige bloedbeeld moet regelmatig worden bepaald. Houd rekening met de risico's en voordelen van behandeling met anticoagulantia of bloedplaatjesaggregatieremmers indien gelijktijdig toegediend met BRUKINSA.

Infecties

Er zijn dodelijke en niet-dodelijke infecties (waaronder bacteriële, virus- of schimmelinfecties of sepsis) en opportunistische infecties (bijv. infecties door herpesvirus, cryptokokken, Aspergillus en Pneumocystis jiroveci) opgetreden bij patiënten die werden behandeld met BRUKINSA-monotherapie. Er zijn bij patiënten infecties van graad 3 of hoger opgetreden (zie rubriek 4.8). De meest voorkomende infectie van graad 3 of hoger was longontsteking. Er zijn ook infecties als gevolg

van reactivering van het hepatitis B-virus (HBV) opgetreden. Voordat er met de behandeling met BRUKINSA wordt begonnen, moet de HBV-status van de patiënt worden vastgesteld. Overleg met een arts die deskundig is op het gebied van leverziekten voordat er met de behandeling wordt begonnen, wordt aanbevolen voor patiënten met een positieve testuitslag voor HBV of een positieve hepatitis-B-serologie. Patiënten moeten worden gecontroleerd en behandeld volgens de medische richtlijnen ter voorkoming van heractivering van hepatitis B. Overweeg profylaxe volgens de zorgstandaard bij patiënten met een grotere kans op infecties. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze behandeld.

Cytopenieën

Cytopenieën van graad 3 of 4, waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie op basis van laboratoriumonderzoek, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met BRUKINSA-monotherapie (zie rubriek 4.8). Controleer tijdens de behandeling maandelijks het volledige bloedbeeld (zie rubriek 4.2).

Tweede primaire maligniteit

Een tweede primaire maligniteit, waaronder niet-huidkanker, is vastgesteld bij patiënten behandeld met BRUKINSA als monotherapie. De vaakst voorkomende tweede primaire maligniteit was huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid). Adviseer patiënten om zich te beschermen tegen de zon.

Boezemfibrilleren en -flutter

Boezemfibrilleren en -flutter zijn vastgesteld bij patiënten behandeld met BRUKINSA als monotherapie, hoofdzakelijk bij patiënten met risicofactoren voor een hartziekte, hoge bloeddruk en acute infecties. Bewaak patiënten op klachten en symptomen van boezemfibrilleren en -flutter en behandel zoals aangewezen.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is soms gemeld bij behandeling met zanubrutinib, in het bijzonder bij patiënten die werden behandeld voor chronische lymfatische leukemie (CLL). Beoordeel relevante risico's (bv. hoge tumorlast of hoog urinezuurniveau in het bloed) en neem gepaste voorzorgen. Houd patiënten onder nauw toezicht en behandel zoals gepast.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens het gebruik van BRUKINSA uiterst effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken (zie rubriek 4.6).

BRUKINSA bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zanubrutinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzym 3A (CYP3A).

Middelen die de plasmaconcentraties van zanubrutinib kunnen verhogen

Gelijktijdig gebruik van BRUKINSA en krachtige of matige CYP3A-remmers kan de blootstelling aan zanubrutinib verhogen.

Krachtige CYP3A-remmers

De gelijktijdige toediening van meerdere doses van itraconazol (krachtige CYP3A-remmer) zorgde voor een 2,6-voudige verhoogde C_{max} van zanubrutinib en een 3,8-voudige verhoogde AUC bij gezonde proefpersonen.

Als er een krachtige CYP3A-remmer moet worden gebruikt (bijv. posaconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir), dient de dosis BRUKINSA gedurende het gebruik van de remmer tot 80 mg (één capsule) te worden verlaagd. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig het dosisaanpassingsadvies (zie rubriek 4.2).

Matige CYP3A-remmers

Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) simulaties geven aan dat gelijktijdige toediening van meerdere doses van een matige CYP3A-remmer de C_{max} en AUC van zanubrutinib ongeveer 2-voudig kan verhogen. Als er een matige CYP3A-remmer moet worden gebruikt (bijv. erytromycine, ciprofloxacine, diltiazem, dronedaron, fluconazol, verapamil, aprepitant, imatinib, grapefruitsap, Sevilla-sinaasappels), dient de dosis BRUKINSA gedurende het gebruik van de remmer tot 160 mg (twee capsules) te worden verlaagd. Controleer patiënten nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig het dosisaanpassingsadvies (zie rubriek 4.2).

Milde CYP3A-remmers

Simulaties onder nuchtere omstandigheden wijzen erop dat de milde CYP3A-remmers (bijv. cyclosporine en fluvoxamine) de AUC van zanubrutinib < 1,5-voudig kunnen verhogen. Er is in combinatie met milde remmers geen dosisaanpassing vereist. Controleer patiënten nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig het dosisaanpassingsadvies.

Er dient tijdens de behandeling met BRUKINSA te worden opgepast met het gebruik van grapefruits en Sevilla-sinaasappels, want deze bevatten matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2).

Middelen die de plasmaconcentraties van zanubrutinib kunnen verlagen

Gelijktijdig gebruik van zanubrutinib en krachtige of matige CYP3A-inductoren kan de plasmaconcentraties van zanubrutinib verlagen.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meerdere doses rifampicine (krachtige CYP3A-inductor) zorgde voor een daling van de C_{max} van zanubrutinib met 92% en een daling van de AUC van zanubrutinib met 93% bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid) en matige CYP3A-inductoren (bijv. bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) moet worden vermeden (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige toediening van meerdere doses rifabutine (matige CYP3A-inductor) leidde tot verlaging van de C_{max} van zanubrutinib met 48% en de AUC van zanubrutinib met 44% bij gezonde proefpersonen. Milde CYP3A-inductoren kunnen bij de behandeling met BRUKINSA met voorzichtigheid worden gebruikt.

Maagzuurremmers

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van zanubrutinib waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagzuurremmers (protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten).

Middelen waarvan de plasmaconcentratie door zanubrutinib kan worden veranderd

Zanubrutinib is een milde inductor van CYP3A en CYP2C19. Gelijktijdig gebruik van zanubrutinib kan de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die substraat zijn van deze enzymen, verlagen.

CYP3A-substraten

Gelijktijdige toediening van meerdere doses zanubrutinib verlaagde de C_{max} van midazolam (CYP3A-substraat) met 30% en de AUC met 47%. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die door CYP3A worden gemetaboliseerd (bijv. alfentanil, cyclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus en tacrolimus) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt, want zanubrutinib kan de plasmablootstelling van deze geneesmiddelen verlagen.

CYP2C19-substraten

Gelijktijdige toediening van meerdere doses zanubrutinib verlaagde de C_{max} van omeprazol (CYP2C19-substraat) met 20% en de AUC met 36%. Geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijv. S-mefenytoïne) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt, want zanubrutinib kan de plasmablootstelling van deze geneesmiddelen verlagen.

Andere CYP-substraten

Bij gelijktijdige toediening van zanubrutinib werden er met betrekking tot de farmacokinetiek van S-warfarine (CYP2C9-substraat) geen klinisch significante verschillen waargenomen.

Gelijktijdige toediening met transportsubstraten/-remmers

Gelijktijdige toediening van meerdere doses zanubrutinib verhoogde de C_{max} van digoxine (P-gp-substraat) met 34% en de AUC met 11%. Bij gelijktijdige toediening van zanubrutinib werden er geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van rosuvastatine (BCRP-substraat) waargenomen.

Gelijktijdige toediening van orale P-gp-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. digoxine) dient met voorzichtigheid te worden gedaan, want zanubrutinib kan de concentraties daarvan verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren kan BRUKINSA schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3). Vrouwen moeten tijdens gebruik van BRUKINSA en gedurende maximaal 1 maand na de behandeling voorkomen dat ze zwanger worden. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden tijdens gebruik van BRUKINSA en tot 1 maand na het stoppen van de behandeling uiterst effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken. Op dit moment is het niet bekend of zanubrutinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken een barrièremethode toe te voegen. Voordat met de behandeling wordt begonnen wordt een zwangerschapstest aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Zwangerschap

BRUKINSA mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van BRUKINSA bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of zanubrutinib of zijn metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk en er zijn geen niet-klinische onderzoeken uitgevoerd. Een risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met BRUKINSA.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten vastgesteld, maar er werden morfologische afwijkingen in sperma en verhoogd verlies na innesteling waargenomen bij 300 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BRUKINSA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten die BRUKINSA gebruikten, is vermoeidheid, duizeligheid en asthenie gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid en het vermogen van een patiënt om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren infecties van de bovenste luchtwegen[§] (33%), blauwe plekken[§] (30%), neutropenie[§] (28%), hemorragie/hematoom[§] (27%), huiduitslag[§] (23%) en skeletspierstelselpijn[§] (23%) (tabel 3).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger ($> 5\%$) waren neutropenie[§] (19%), pneumonie[§] (9%), hypertensie (7%) en trombocytopenie[§] (6%).

Van de 1550 met zanubrutinib behandelde patiënten stopte 2,9% met de behandeling vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling was pneumonie[§] (1,4%). Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging, traden op bij 5,7% van de patiënten.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gepoolde gegevens van 1550 patiënten met B-celmaligniteiten, waaronder patiënten met chronische lymfatische leukemie (N = 938), macroglobulinemie van Waldenström (N = 249), mantelcellymfoom (N = 140), marginale-zonelymfoom (N = 93), folliculair lymfoom (N = 59) en andere types B-celmaligniteiten (N = 71), die behandeld zijn met BRUKINSA in klinische onderzoeken met een mediane duur van de blootstelling van 22,95 maanden.

Bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met BRUKINSA voor B-cel-maligniteiten worden hieronder weergegeven per systeem-/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met B-cel-maligniteiten

MedDRA-systeem-/orgaanklasse	MedDRA-termen	Alle graden*(%)	Graad 3 of hoger (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van de bovenste luchtwegen [§]	Zeer vaak (33)	2
	Pneumonie ^{§#}	Zeer vaak (18)	9
	Pneumonie	Zeer vaak (12)	7
	Infecties van de onderste luchtwegen	Vaak (5)	< 1
	Urineweginfectie	Zeer vaak (12)	2
	Bronchitis	Vaak (4)	< 1

	Heractivering van hepatitis B	Soms (< 1)	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie [§]	Zeer vaak (28)	19
	Trombocytopenie [§]	Zeer vaak (16)	6
	Anemie [§]	Zeer vaak (14)	5
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid [§]	Zeer vaak (11)	< 1
Hartaandoeningen	Atriumfibrilleren en flutter	Vaak (3)	1
Bloedvataandoeningen	Blauwe plekken [§]	Zeer vaak (30)	< 1
	Kneuzing	Zeer vaak (18)	0
	Petechiën	Vaak (7)	< 1
	Purpura	Vaak (5)	< 1
	Ecchymose	Vaak (2)	< 1
	Hemorragie/hematoom ^{§ #}	Zeer vaak (27)	3
	Hematurie	Zeer vaak (10)	< 1
	Bloedneus	Vaak (7)	< 1
	Maag-darmstelselbloedingen	Soms (< 1)	< 1
	Hypertensie [§]	Zeer vaak (13)	7
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak (19)	< 1
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak (19)	2
	Obstipatie	Zeer vaak (12)	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag [§]	Zeer vaak (23)	< 1
	Pruritus	Vaak (7)	< 1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skelet- en spierpijn [§]	Zeer vaak (23)	2
	Artralgie	Zeer vaak (13)	< 1
	Rugpijn	Zeer vaak (10)	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsaandoeningen	Vermoeidheid [§]	Zeer vaak (16)	1
	Vermoeidheid	Zeer vaak (12)	1
	Asthenie	Vaak (4)	< 1
	Perifeer oedeem	Vaak (7)	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Tumorlyssyndroom ^{§#}	Soms (< 1)	< 1
Onderzoeken[†]	Absoluut aantal neutrofielen verlaagd ^{†±}	Zeer vaak (49)	21
	Verminderd aantal bloedplaatjes ^{†±}	Zeer vaak (36)	7
	Verminderde hemoglobine ^{†±}	Zeer vaak (23)	4

* Graden werden beoordeeld op basis van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 4.03.

† Op basis van laboratoriummetingen

± Percentages zijn gebaseerd op het aantal patiënten voor wie zowel een baselinebeoordeling als minstens één postbaselinebeoordeling beschikbaar zijn.

§ Omvat terminologie voor meerdere bijwerkingen

Inclusief bijwerkingen met fatale afloop

Andere speciale populaties

Ouderen

Van de 1550 patiënten die werden behandeld met BRUKINSA was 61,3% 65 jaar of ouder. De incidentie van bijwerkingen van graad 3 of hoger was iets hoger bij oudere patiënten die werden behandeld met zanubrutinib (60,3% van de patiënten van ≥ 65 jaar versus 54,0% van de patiënten < 65 jaar). Er zijn geen klinisch relevante verschillen betreffende de veiligheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BRUKINSA bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor BRUKINSA. Patiënten met een overdosering moeten nauwlettend worden gecontroleerd en een passende ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, Bruton's-Tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EL03.

Werkingsmechanisme

Zanubrutinib is een remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Zanubrutinib maakt een covalente binding met een cysteïneresidu op de BTK-actieve locatie, wat leidt tot remming van de BTK-activiteit. BTK is een signaleringsmolecuul van de B-cel-antigeenreceptor- (BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen leidt BTK-signalering tot activering van routes die nodig zijn voor proliferatie, circulatie, chemotaxis en hechting van B-cellen.

Farmacodynamische effecten

BTK-bezetting in PBMC's en lymfeklierbiopten

De gemiddelde BTK-bezetting bij steady state in mononucleaire cellen van perifere bloed bleef gedurende 24 uur gehandhaafd op 100% bij een totale dagelijkse dosis van 320 mg bij patiënten met B-cel-maligniteiten. De gemiddelde BTK-bezetting bij steady state in de lymfeklieren was 94% tot 100% na de aanbevolen dosering.

Effect op QT-/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie

Bij de aanbevolen doses (320 mg eenmaal daags of 160 mg tweemaal daags) waren er geen klinisch relevante effecten op het QTc-interval. Bij een enkele dosis van 1,5 keer de maximaal aanbevolen

dosering (480 mg) zorgde zanubrutinib niet voor een klinisch relevante verlenging van het QT-interval (d.w.z. ≥ 10 msec).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM)

De veiligheid en werkzaamheid van BRUKINSA bij WM zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek waarin zanubrutinib en ibrutinib werden vergeleken (ASPEN-onderzoek) bij patiënten die niet eerder met een BTK-remmer waren behandeld. Patiënten die in aanmerking kwamen, waren ten minste 18 jaar oud met een klinische en definitieve histologische diagnose van gerecidiveerde/refractaire WM of behandelingsnaïeve patiënten die volgens hun behandelend arts ongeschikt waren voor standaard chemo-immunotherapie. Patiënten moesten aan ten minste één criterium voor de behandeling voldoen, volgens de criteria van het consensuspanel van de zevende International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia (IWWM) en meetbare ziekte hebben, zoals gedefinieerd door een IgM-serumspiegel van $> 0,5$ g/dl. Patiënten met MYD88-mutatie (MYD88^{MUT}) werden toegewezen aan cohort 1 (N = 201) en werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel zanubrutinib 160 mg tweemaal daags (groep A) of ibrutinib 420 mg eenmaal daags (groep B) tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Proefpersonen die op basis van gensequentiebepaling MYD88-wildtype (MYD88^{WT}) bleken te hebben (naar schatting aanwezig bij ongeveer 10% van de ingeschreven proefpersonen), werden ingeschreven in cohort 2 (N = 28) en kregen zanubrutinib 160 mg tweemaal daags in een derde, niet-gerandomiseerde onderzoeksgroep (groep C).

De mediane leeftijd in cohort 1 (MYD88^{MUT}) was 70 jaar (bereik: 38 tot 90 jaar), waarbij 71% en 60% van de patiënten die met respectievelijk ibrutinib en zanubrutinib werden behandeld > 65 jaar was. 33% van de patiënten in de zanubrutinibgroep en 22% in de ibrutinibgroep was > 75 jaar. 67% was man en 91% was blank. Bij toetreding tot het onderzoek had 44% van de patiënten in de ibrutinibgroep en 46% van de patiënten in de zanubrutinibgroep een hoge score op het International Prognostic Scoring System (IPSS). Honderdvierenzestig patiënten hadden recidiverende of refractaire ziekte; het mediane aantal eerdere behandelingen was 1 (bereik: 1 tot 8).

De primaire uitkomstmaat was het percentage met een volledige respons (CR) of een zeer goede partiële respons (VGPR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC), met aanpassing van de responscriteria die bij de zesde IWWM waren bijgewerkt. De secundaire eindpunten voor cohort 1 zijn het percentage met een aanzienlijke respons (MRR), duur van de respons, door onderzoeker bepaalde percentage met CR of VGPR en progressievrije overleving (PFS).

Voor het toetsen van de superioriteit met betrekking tot het primaire eindpunt percentage VGPR of CR was toetsing met betrekking tot de analyseset voor recidiverend/refractair voorafgaand aan toetsing met betrekking tot de ITT-analyseset vereist. De mediane follow-up bedroeg 19,4 maanden. Bij de recidiverende/refractaire patiënten werd 19,8% en 28,9% VGPR dan wel CR bereikt in respectievelijk de ibrutinib- en zanubrutinibgroep. Het primaire werkzaamheidseindpunt was niet significant in de analyseset voor recidiverend/refractair (2-zijdige $p = 0,1160$). Tabel 4 biedt een overzicht van de responsen volgens de beoordeling van de IRC voor de analyseset voor recidiverend/refractair en de ITT-analyseset. Met betrekking tot zanubrutinib werden er in alle subgroepen responsen waargenomen, inclusief bij MYD88^{WT}-patiënten (cohort 2), bij wie een VGPR- of CR-percentage van 26,9% en een MRR-percentage van 50% werd bereikt.

Tabel 4: Primaire analyse van ziekterespons door onafhankelijke toetsingscommissie (ASPEN-onderzoek)

Responscategorie	Recidiverend/refractair		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Mediane follow-uptijd, maanden (bereik)	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)

Responscategorie	Recidiverend/refractair		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
VGPR- of CR-percentage, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
95%-BI ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Risicoverschil (%) ^b	10,7		10,2	
95%-BI ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
p-waarde ^c	0,1160			
MRR (PR of beter), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95%-BI ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Risicoverschil (%) ^b	-3,5		-0,5	
95%-BI	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Duur van aanzienlijke respons				
Percentage voorvalvrij bij 18 maanden, % (95%-BI) ^d	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

De percentages zijn gebaseerd op N.

^a Tweezijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval volgens Clopper-Pearson.

^b Vaak voorkomend risicoverschil met het 95%-betrouwbaarheidsinterval volgens Mantel-Haenszel, berekend met behulp van een normale approximatie en de standaardfout van Sato, gestratificeerd conform de stratificatiefactoren per IRT (CXCR4 WT- en ONBK-strata zijn gecombineerd) en leeftijdsgroep (≤ 65 en > 65). Ibrutinib is de referentiegroep.

^c Gebaseerd op de CMH-test, gestratificeerd conform de stratificatiefactoren per IRT (CXCR4 WT- en ONBK-strata zijn gecombineerd) en leeftijdsgroep (≤ 65 en > 65)

^d Percentages voor voorvalvrij worden berekend volgens de methode van Kaplan-Meier met 95%-BI's die worden berekend met de formule van Greenwood.

Op basis van een bijgewerkte afsluitingsdatum van de gegevens was het percentage progressievrije overleving voorvalvrij na 30 maanden naar het oordeel van de onderzoeker 77,6% vs. 84,9% (ibrutinib vs. zanubrutinib), met een berekende algehele hazardratio van 0,734 (95%-BI: 0,380, 1,415).

Patiënten met marginaal-zonelymfoom (MZL)

De doeltreffendheid van zanubrutinib is beoordeeld in een fase-2-, open-label-, multicentrisch onderzoek met één groep van 68 patiënten met MZL die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hadden gehad. Zesentwintig (38,2%) patiënten hadden extranodaal MZL, 26 (38,2%) hadden nodaal MZL, 12 (17,6%) hadden MZL van de milt en van 4 (6%) patiënten was het deeltypen niet bekend. Zanubrutinib werd oraal toegediend in een dosis van 160 mg tweemaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane leeftijd van de patiënten was 70 jaar (bereik: 37 tot 95) en 53% waren mannen. De mediane tijd sinds eerste diagnose was 61,5 maanden (bereik: 2,0 tot 353,6). Het mediane aantal vorige behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 6), waarbij 27,9% van de patiënten 3 of meer systemische behandelingslijnen hadden gehad; 98,5% (n = 67) eerdere chemotherapie op basis van rituximab kreeg en 85,3% (n = 58) van de patiënten eerdere behandeling met alkyliserende middelen kreeg; 5,9% van de patiënten (n = 4) eerdere stamceltransplantatie onderging. Drieënzestig (92,6%) patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 bij baseline. Van tweeëntwintig (32,4%) patiënten was de ziekte refractair toen zij met het onderzoek begonnen.

Tumorrespons was volgens de 2014 Lugano-classificatie en het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage van algemene respons beoordeeld door een onafhankelijke toetsingscommissie (IRC).

Tabel 5: resultaten van doeltreffendheid bij patiënten met MZL volgens de onafhankelijke toetsingscommissie

	Onderzoek BGB-3111-214 (N=66) ^a
ORR (95%-BI)	68% (55,6, 79,1)
CR	26%
PR	42%
Mediane DoR in maanden (95%-BI)	NE (25,0, NE)
Percentage voorvalvrije DoR ^b na 24 maanden, % (95%-BI)	72,9 (54,4, 84,9)
Mediane follow-uptijd in onderzoek in maanden (min., max.)	28,04 (1,64, 32,89)

^a Twee patiënten in BGB-3111-214 konden niet worden geëvalueerd op doeltreffendheid wegens centrale bevestiging dat MZL was veranderd in diffuus grootcellig B-celmyeloom.

^b Percentages voorvalvrije overleving zijn geschat volgens de Kaplan-Meier-methode met 95%-BI's geschat aan de hand van de formules van Greenwood.

ORR: percentage van algemene respons, CR: complete respons, PR: partiële respons, DoR: duur van respons, BI: betrouwbaarheidsinterval, NE: niet in te schatten

In BGB-3111-214 was de mediane tijd tot respons 2,79 maanden (bereik: 1,7 tot 11,1 maanden). Na een mediane follow-uptijd van 28,04 maanden (bereik 1,64 tot 32,89 maanden) werd de mediane duur van respons (DoR), beoordeeld door de IRC, niet bereikt (95%-BI 25,0 maanden tot NE) en in totaal 72,9 % (95%-BI 54,4 tot 84,9) van de responders werd 24 maanden na de initiële respons ingeschat als voorvalvrij.

De waargenomen percentages van algemene respons waren vergelijkbaar voor de MZL-deeltypes (extranodaal, nodaal, van de milt).

Patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL)

De werkzaamheid van BRUKINSA bij patiënten met CLL werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde gecontroleerde studies.

BGB-3111-304: Een internationale, open-label, gerandomiseerde fase 3-studie naar zanubrutinib vergeleken met bendamustine plus rituximab (BR) bij patiënten met niet eerder behandelde CLL.

BGB-3111-304 is een gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra naar zanubrutinib als monotherapie en bendamustine in combinatie met rituximab bij 479 patiënten met niet eerder behandelde CLL zonder 17p-deletie (del(17p)) (groep A en B, cohort 1). BGB-3111-304 groep C (cohort 2) is een studie met een enkele groep in meerdere centra naar zanubrutinib als monotherapie bij 110 patiënten met niet eerder behandelde CLL met centraal bevestigde del(17p).

In beide cohorten werden patiënten ingeschreven van 65 jaar of ouder, evenals patiënten tussen 18 en 65 jaar die niet geschikt waren voor chemo-immunotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR).

Demografische gegevens en baselinekenmerken waren in het algemeen in balans tussen groep A (zanubrutinib) en groep B (BR) van cohort 1. In beide groepen was de mediane leeftijd 70,0 jaar, met een iets groter aandeel van patiënten ≥ 75 jaar (26,1%) in groep A in vergelijking met groep B (22,3%) en een iets kleiner aandeel patiënten van 65-75 jaar (55,2%) in groep A in vergelijking met groep B (58,4%). In cohort 1 had 92,7% van de patiënten op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1 (93,7% in groep A en 91,6% in groep B). In cohort 2 (groep C, zanubrutinib) had 87,3% van de patiënten op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1.

Demografische gegevens en baselinekenmerken waren in het algemeen ook gelijkaardig tussen groep A (zanubrutinib) in cohort 1 en groep C (zanubrutinib) in cohort 2.

In cohort 1 was de randomisatie gestratificeerd volgens leeftijd (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar), Binet-stadium (C vs. A of B), mutatiestatus van het IGHV-gen (immunoglobuline variabele regio zware keten, gemuteerd vs. niet-gemuteerd) en geografische regio (Noord-Amerika vs. Europa vs. Azië-Pacific). In totaal werden 479 patiënten gerandomiseerd (intent-to-treat [ITT]-analyseset), waarvan 241 naar zanubrutinib als continue monotherapie en 238 naar 6 cycli behandeling met bendamustine en rituximab (BR).

In cohort 1 kregen patiënten in de zanubrutinibgroep A tweemaal daags 160 mg tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. In groep B kregen patiënten bendamustine in een dosis van 90 mg/m²/dag in de eerste twee dagen van elke cyclus, gedurende 6 cycli, en rituximab in een dosis van 375 mg/m² voor cyclus 1 en in een dosis van 500 mg/m² voor cyclus 2 tot en met 6. Iedere behandelingscyclus bestond uit ongeveer 28 dagen. In cohort 2 (groep C) kregen patiënten tweemaal daags 160 mg zanubrutinib tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In cohort 1 was het primaire eindpunt progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (IRC). Secundaire eindpunten omvatten de totale respons op basis van IRC-beoordeling.

In cohort 1 was de mediane duur van opvolging voor PFS 25,0 maanden (bereik: 0,0 tot 41,4). Het PFS-percentage na 24 maanden was 85,5% (95%-BI: 80,1, 89,6) voor zanubrutinib en 69,5% (95%-BI: 62,4, 75,5) voor BR. In cohort 2 was de mediane duur van opvolging voor PFS 27,9 maanden (bereik: 1,0 tot 38,8) en het PFS-percentage na 24 maanden was 88,9% (95%-BI: 81,3, 93,6). Het door de IRC beoordeelde ORR in cohort 2 was 90,0% (95%-BI: 82,8, 94,9). De mediane tijd tot gedeeltelijke respons of beter, beoordeeld door de IRC, was respectievelijk 2,89 maanden (bereik: 1,8 tot 14,2) en 2,86 maanden (bereik: 1,9 tot 13,9) in de zanubrutinibgroep van cohort 1 en cohort 2.

De werkzaamheidsresultaten voor cohort 1 staan weergegeven in tabel 6. De Kaplan-Meier-curves voor PFS in beide groepen van cohort 1 worden weergegeven in **Error! Reference source not found.**

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in BGB-3111-304

Eindpunt	Cohort 1* Patiënten zonder del(17p)	
	Zanubrutinib (N = 241)	Bendamustine + rituximab (N = 238)
Progressievrije overleving [†]		
Aantal voorvallen, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Ziekteprogressie, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Overlijden, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Mediaan (95%-BI), maanden ^a	NS (NS, NS)	33,7 (28,1, NS)
Risicoverhouding (95%-BI) ^b	0,42 (0,28, 0,63)	
p-waarde ^c	< 0,0001	
Totaal responspercentage [†] % (95%-BI)	94,6% (91,0, 97,1)	85,3% (80,1, 89,5)

Totaal responspercentage: CR+Cri+nPR+PR+PR-L, CR: complete response (volledige respons), Cri: complete response with incomplete haematopoietic recovery (volledige respons met onvolledig

hematopoëtisch herstel), nPR: nodular partial response (nodulaire gedeeltelijke respons), PR: partial response (gedeeltelijke respons), PR-L: partial response with lymphocytoma (gedeeltelijke respons met lymfocytoom) BI: betrouwbaarheidsinterval, NS: niet schatbaar, mediane opvolgingstijd voor PFS was 25,0 maanden (95%-BI: 24,6, 25,2).

* ITT-analyseset

† Beoordeeld door een onafhankelijke centrale beoordelingscommissie.

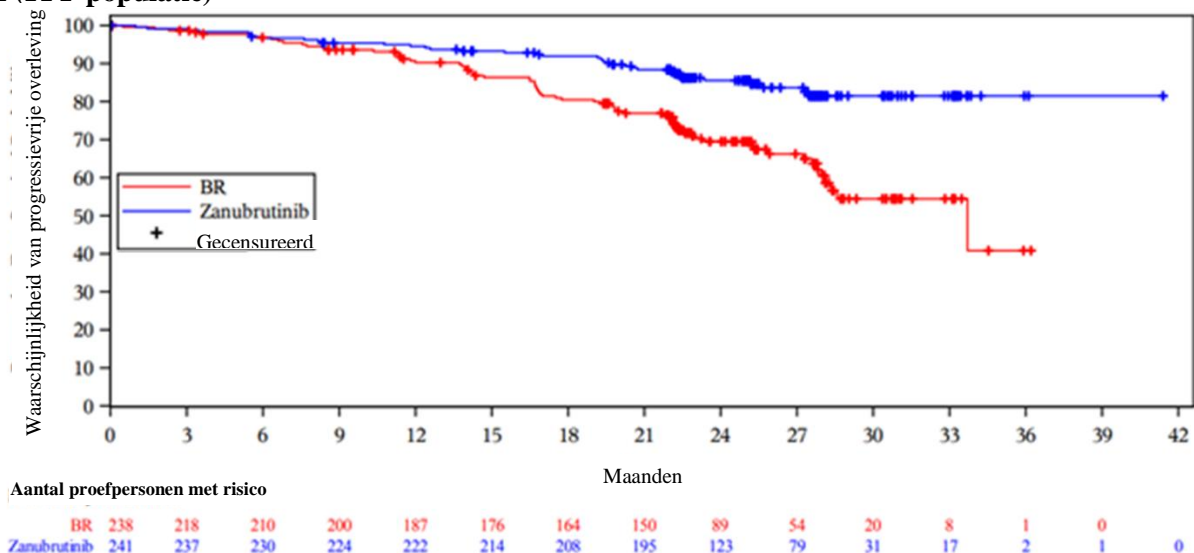
^a Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

^b Gebaseerd op een gestratificeerd Cox-regressiemodel met bendamustine + rituximab als de referentiegroep.

^c Gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktest.

In een bijgewerkte ad-hoc-analyse met een mediane follow-up van 33,5 maanden voor PFS, bleef de door de onderzoeker beoordeelde PFS consistent met de primaire analyse met een HR van 0,33 (95%-BI: 0,22, 0,48, beschrijvende $p < 0,0001$) in de zanubrutinibgroep ten opzichte van de BR-groep. Mediane PFS werd niet bereikt in de zanubrutinibgroep en was 39,2 maanden in de BR-groep. 36 maanden na randomisatie was naar schatting 83,6% van de met zanubrutinib behandelde en 55,1% met BR behandelde patiënten progressievrij en in leven. Met een mediane follow-up van 35,8 maanden werd de mediane OS niet bereikt voor beide groepen; de schatting van het OS-percentages na 36 maanden was respectievelijk 90,9% (95%-BI: 86,3, 94,0) in de zanubrutinibgroep en 89,5% (95%-BI: 84,2, 93,1) in de BR-groep.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-grafiek van door de IRC beoordeelde PFS in BGB-3111-304, cohort 1 (ITT-populatie)



BGB-3111-305: Een gerandomiseerde fase 3-studie naar zanubrutinib vergeleken met ibrutinib bij patiënten met recidiverende/refractaire (R/R) CLL

BGB-3111-305 is een gerandomiseerde, open-label, actief gecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra. Er werden 652 patiënten ingeschreven met recidiverende of refractaire CLL na minstens één eerdere systemische behandeling. De patiënten werden gerandomiseerd naar tweemaal daags 160 mg oraal zanubrutinib of eenmaal daags 420 mg oraal ibrutinib, voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De randomisatie was gestratificeerd volgens leeftijd (< 65 jaar vs. ≥ 65 jaar), geografische regio (China vs. niet-China), refractaire status (ja of nee) en del(17p)/TP53-mutatiestatus (aanwezig of afwezig).

De demografische baselinegegevens en ziektekenmerken waren in het algemeen in balans tussen de behandelingsgroepen in de ITT-analyseset en de eerste 415 gerandomiseerde patiënten.

In de ITT-analyseset was de mediane leeftijd 67,0 jaar in de zanubrutinibgroep en 68,0 jaar in de ibrutinibgroep. De meerderheid van de patiënten in beide groepen had een ECOG-PS van 0 of 1 (97,9% in de zanubrutinibgroep; 96,0% in de ibrutinibgroep). Bij de eerste 415 gerandomiseerde patiënten werden gelijkaardige demografische gegevens en baselinekenmerken waargenomen. Het mediane aantal eerdere systemische therapielijnen is 1,0 in de zanubrutinibgroep (bereik: 1 tot 6), en 1,0 in de ibrutinibgroep (bereik: 1 tot 8), in zowel de ITT-analyseset als bij de eerste 415 gerandomiseerde patiënten.

Patiënten die eerder behandeld waren met een BTK-remmer werden uitgesloten van studie 305, en er zijn beperkte gegevens beschikbaar over zanubrutinib na eerdere behandeling met BCL 2-remmers.

Van in totaal 652 patiënten kregen 327 zanubrutinib als monotherapie en 325 ibrutinib als monotherapie toegewezen. De werkzaamheidsevaluatie is gebaseerd op de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse van de eerste 415 gerandomiseerde patiënten in de ITT-populatie. Daarvan werden 207 gerandomiseerd naar zanubrutinib als monotherapie en 208 naar ibrutinib als monotherapie. De werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 7.

Het primaire eindpunt was totale respons (ORR, gedefinieerd als gedeeltelijke respons of beter).

Bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse van ORR bij de eerste 415 gerandomiseerde patiënten vertoonde zanubrutinib non-inferioriteit (1-zijdige $p < 0,0001$) en superioriteit (2-zijdige $p = 0,0006$) ten opzichte van ibrutinib in het door het protocol gespecificeerde primaire eindpunt van ORR, beoordeeld door de onderzoeker. De respons, vastgesteld door de IRC, toonde ook de non-inferioriteit aan van zanubrutinib ten opzichte van ibrutinib (1-zijdige $p < 0,0001$). Bij de definitieve analyse van ORR bleef de door de onderzoeker beoordeelde ORR in de zanubrutinibgroep hoger (79,5% vs. 71,1%) dan in de ibrutinibgroep (beschrijvende $p = 0,0133$); ORR, vastgesteld door de IRC, was ook significant hoger in de zanubrutinibgroep dan in de ibrutinibgroep en toonde superioriteit aan (respectievelijk 80,4% vs. 72,9%; 2-zijdige $p = 0,0264$).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten in BGB-3111-305 (vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse van de eerste 415 gerandomiseerde patiënten), beoordeeld door onderzoeker (in het protocol gedefinieerd primair eindpunt) en IRC

Eindpunt	Beoordeling onderzoeker (in het protocol gedefinieerd primair eindpunt)		Beoordeling IRC	
	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
Totaal responspercentage ^s n (%) (95%-BI)	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)
Responspercentage ^a (95%-BI)	1,25 (1,10, 1,41)		1,17 (1,04, 1,33)	
Non-inferioriteit ^b	1-zijdige p-waarde < 0,0001		1-zijdige p-waarde < 0,0001	
Superioriteit ^c	2-zijdige p-waarde: 0,0006		2-zijdige p-waarde: 0,0121	
Duur van respons ^d : percentage 12 maanden voorvalvrij % (95%-BI)	89,8 (78,1, 95,4)	77,9 (64,7, 86,7)	90,3 (82,3, 94,8)	78,0 (66,1, 86,2)

Totale respons: CR+CRi+nPR+PR, CR: complete response (volledige respons), CRi: complete response with incomplete haematopoietic recovery (volledige respons met onvolledig hematopoëtisch

herstel), nPR: nodular partial response (nodulaire gedeeltelijke respons), PR: partial response (gedeeltelijke respons), BI: betrouwbaarheidsinterval

De mediane duur van respons, beoordeeld door de onderzoeker, werd niet bereikt in de zanubrutinibgroep bij de definitieve analyse, de mediane opvolgingstijd in de studie was 15,31 maanden (bereik: 0,1 tot 23,1) in de zanubrutinibgroep en 15,43 maanden (bereik: 0,1 tot 26,0) in de ibrutinibgroep.

[§] Hypothesetest voor de non-inferioriteit van ORR bij de tussentijdse analyse is enkel gebaseerd op de eerste 415 gerandomiseerde patiënten met een 1-zijdig significantieniveau van 0,005.

^a Responspercentage: geschat percentage totale respons in de zanubrutinibgroep gedeeld door die in de ibrutinibgroep.

^b Gestratificeerde test ten opzichte van een nulresponsverhouding van 0,8558.

^c Gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-test.

^d Kaplan-Meier-schatting.

De mediane tijd tot respons, beoordeeld door de onderzoeker tijdens de tussentijdse analyse van ORR bij de eerste 415 gerandomiseerde patiënten, was 5,59 maanden (bereik: 2,7 tot 14,1) in de zanubrutinibgroep en 5,65 maanden (bereik: 2,8 tot 16,7) in de ibrutinibgroep. De door de IRC beoordeelde resultaten waren consistent (respectievelijk 5,55 maanden vs. 5,63 maanden in de zanubrutinib- en de ibrutinibgroep). Bij de definitieve analyse van ORR bij alle 652 gerandomiseerde patiënten bleef de mediane tijd tot respons ongewijzigd (respectievelijk 5,59 maanden vs. 5,65 maanden, beoordeeld door de onderzoeker, en 5,52 maanden vs. 5,62 maanden, beoordeeld door de IRC, in de zanubrutinib- en de ibrutinibgroep).

Bij patiënten met del(17p)-mutatie bij de eerste 415 gerandomiseerde patiënten was de door de onderzoeker beoordeelde ORR 83,3% (95%-BI: 62,5, 95,3; 20 van 24 patiënten) in de zanubrutinibgroep en 53,8% (95%-BI: 33,4, 73,4; 14 van 26 patiënten) in de ibrutinibgroep. Op basis van de IRC-beoordeling was de ORR 79,2% (95%-BI: 57,8, 92,9; 19 van 24 patiënten) in de zanubrutinibgroep en 61,5% (95%-BI: 40,6, 79,8; 16 van 26 patiënten) in de ibrutinibgroep. Bij de definitieve analyse van ORR bij alle 652 gerandomiseerde patiënten was de door de onderzoeker beoordeelde ORR 86,7% (95%-BI: 73,2, 94,9; 39 van 45 patiënten met del(17p)-mutatie) in de zanubrutinibgroep en 56,0% (95%-BI: 41,3, 70,0; 28 van 50 patiënten met del(17p)-mutatie) in de ibrutinibgroep. Op basis van de IRC-beoordeling was de ORR 86,7% (95%-BI: 73,2, 94,9; 39 van 45 patiënten met del(17p)-mutatie) in de zanubrutinibgroep en 64,0% (95%-BI: 49,2, 77,1; 32 van 50 patiënten met del(17p)-mutatie) in de ibrutinibgroep.

Voor de PFS in het totaal van 652 ingeschreven patiënten was het door de onderzoeker beoordeelde percentage patiënten dat 12 maanden voorvalvrij was op het moment van de tussentijdse analyse van ORR: 93,3% (95%-BI: 89,3, 95,9) voor de zanubrutinibgroep en 83,1% (95%-BI: 77,3, 87,6) voor de ibrutinibgroep; en was het door de IRC beoordeelde percentage patiënten dat 12 maanden voorvalvrij was: 90,4% (95%-BI: 85,7, 93,6) voor de zanubrutinibgroep en 81,7% (95%-BI: 75,8, 86,4) voor de ibrutinibgroep. Met een mediane opvolgingstijd in de studie van 24,3 maanden (bereik: 0,1 tot 34,1) in de zanubrutinibgroep en 23,8 maanden (bereik: 0,1 tot 37,0) in de ibrutinibgroep was het door de onderzoeker beoordeelde percentage patiënten dat 24 maanden voorvalvrij was op het moment van de definitieve analyse van ORR: 78,4% (95%-BI: 72,3, 83,4) voor de zanubrutinibgroep en 63,6% (95%-BI: 56,5, 69,8) voor de ibrutinibgroep; en was het door de IRC beoordeelde percentage patiënten dat 24 maanden voorvalvrij was: 77,4% (95%-BI: 71,2, 82,4) voor de zanubrutinibgroep en 65,8% (95%-BI: 58,9, 71,9) voor de ibrutinibgroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BRUKINSA in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van lymfoplasmacytisch lymfoom en voor de behandeling van rijpe B-celneoplasmata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van zanubrutinib en het gebied onder de curve voor plasmaconcentratie van het geneesmiddel over tijd (AUC) nemen proportioneel toe bij een dosisbereik van 40 mg tot 320 mg (0,13 tot 1 keer de aanbevolen totale dagelijkse dosis). Beperkte systemische accumulatie van zanubrutinib werd waargenomen na herhaalde toediening gedurende één week.

Het geometrisch gemiddelde (%CV) van zanubrutinib in steady state voor dagelijks AUC is 2.099 (42%) ng·u/ml na 160 mg tweemaal daags en 1.917 (59%) ng·u/ml na 320 mg eenmaal daags. Het geometrisch gemiddelde (%CV) van zanubrutinib in steady state voor C_{max} is 299 (56%) ng/ml na 160 mg tweemaal daags en 533 (55%) ng/ml na 320 mg eenmaal daags.

Absorptie

De mediane t_{max} van zanubrutinib is 2 uur. Er werden geen significante klinische verschillen in zanubrutinib voor AUC of C_{max} waargenomen na toediening van een vetrijke maaltijd (ongeveer 1.000 calorieën met 50% van het totale caloriegehalte afkomstig uit vet) bij gezonde proefpersonen.

Distributie

Het geometrisch gemiddelde (%CV) schijnbare steady-state distributievolume van zanubrutinib tijdens de terminale fase (V_z/F) was 522 l (71%). De plasma-eiwitbinding van zanubrutinib is ongeveer 94% en de bloed-plasmaverhouding was 0,7-0,8.

Biotransformatie

Zanubrutinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450(CYP)3A.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van zanubrutinib is ongeveer 2 tot 4 uur na één enkele orale dosis zanubrutinib van 160 mg of 320 mg. De geometrisch gemiddelde (%CV) schijnbare orale klaring (CL/F) van zanubrutinib tijdens de terminale fase was 128 (61%) l/u. Na een eenmalige radioactief gelabelde dosis zanubrutinib van 320 mg bij gezonde proefpersonen werd ongeveer 87% van de dosis teruggevonden in de feces (38% onveranderd) en 8% in de urine (minder dan 1% onveranderd).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De leeftijd (19 tot 90 jaar; gemiddelde leeftijd $65 \pm 12,5$) had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van zanubrutinib op basis van PK-populatieanalyse (N = 1291).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met zanubrutinib bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Geslacht

Geslacht (872 mannen en 419 vrouwen) had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van zanubrutinib op basis van PK-populatieanalyse.

Ras

Ras (964 blank, 237 Aziatisch, 30 zwart en 25 gecategoriseerd als Anders) had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van zanubrutinib op basis van PK-populatieanalyse.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht (36 tot 149 kg, gemiddeld gewicht $76,5 \pm 16,9$ kg) had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van zanubrutinib op basis van PK-populatieanalyse (N = 1291).

Nierfunctiestoornis

Zanubrutinib ondergaat een minimale renale eliminatie. Op basis van PK-populatieanalyse hadden lichte en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $[CrCl] \geq 30$ ml/min, zoals bepaald met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking) geen invloed op de blootstelling aan zanubrutinib. De analyse was gebaseerd op 362 patiënten met een normale nierfunctie, 523 met lichte nierfunctiestoornis, 303 met matige nierfunctiestoornis, 11 met ernstige nierfunctiestoornis en één met ESRD. De effecten van ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) en dialyse op de farmacokinetiek van zanubrutinib zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

De totale AUC van zanubrutinib nam met 11% toe bij proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A), met 21% bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en met 60% bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie. De ongebonden AUC van zanubrutinib nam met 23% toe bij proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A), met 43% bij proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en met 194% bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie. Er is een significante correlatie waargenomen tussen de AUC van niet-gebonden zanubrutinib en de Child-Pugh-score, baseline-serumalbumine, baseline-serumbilirubine en baseline-protrombinetijd.

In-vitro-onderzoeken

CYP-enzymen

Zanubrutinib is een zwakke inductor van CYP2B6 en CYP2C8. Zanubrutinib is geen inductor van CYP1A2.

Gelijktijdige toediening met transportsubstraten/-remmers

Zanubrutinib is waarschijnlijk een substraat van P-gp. Zanubrutinib is geen substraat of remmer van OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 of OATP1B3.

Farmacodynamische relaties

Uit een *in-vitro*-onderzoek bleek dat de mogelijke farmacodynamische interactie tussen zanubrutinib en rituximab gering is en dat er weinig kans bestaat dat zanubrutinib het door de antilichamen tegen CD20 geïnduceerde ADCC-effect verstoort.

Uit *in-vitro*-, *ex-vivo*- en dieronderzoeken is gebleken dat zanubrutinib geen of minimale effecten heeft op de activering van bloedplaatjes, expressie van glycoproteïnen en trombusvorming.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

De kenmerken van het algemene toxicologische profiel van zanubrutinib zijn bepaald bij orale toediening gedurende maximaal 6 maanden aan laboratoriumratten en bij orale toediening gedurende maximaal 9 maanden aan beaglehonden.

In onderzoeken bij ratten die een herhaalde dosis kregen gedurende een behandeling van maximaal 6 maanden werd de aan het onderzoeksmiddel gerelateerde mortaliteit gedocumenteerd voor een dosis van 1000 mg/kg/dag (81 x klinische AUC [gebied onder de curve]) met histopathologische bevindingen in het maag-darmkanaal. Andere bevindingen werden hoofdzakelijk gezien in de alvleesklier (atrofie, fibroplasie, hemorragie en/of inflammatoire celfiltratie) in de doses ≥ 30 mg/kg/dag (3 x klinische AUC), in de huid rond de neus/mond/ogen (inflammatoire celfiltratie, erosie/zweer) bij de dosis 300 mg/kg/dag (16 x klinische AUC) en in de longen (aanwezigheid van alveolaire macrofagen) bij de dosis 300 mg/kg/dag. Al deze bevindingen verdwenen geheel of gedeeltelijk na een herstel van 6 weken, met uitzondering van de bevindingen in de alvleesklier die niet als klinisch relevant werden beschouwd.

In onderzoeken bij honden die een herhaalde dosis kregen gedurende een behandeling van maximaal 9 maanden werden aan het onderzoeksmiddel gerelateerde bevindingen hoofdzakelijk gezien in het maag-darmkanaal (zachte/waterige/slijmerige ontlasting), de huid (huiduitslag, rode verkleuring en verdikte/afschilferende huid) en in de mesenteriale, mandibulaire en aan de darmen geassocieerde lymfeklieren en de milt (lymfoïde depletie of erythrofagocytose) bij doses van 10 mg/kg/dag (3 x klinische AUC) tot 100 mg/kg/dag (18 x klinische AUC). Al deze bevindingen verdwenen geheel of gedeeltelijk na een herstel van 6 weken.

Carcinogeniciteit/genotoxiciteit

Onderzoeken van de carcinogeniciteit met zanubrutinib zijn niet uitgevoerd. Zanubrutinib was niet mutageen in een bacteriële mutageniciteitstest (Ames), was niet clastogeen in een test op chromosoomafwijkingen in cellen van zoogdieren (CHO, eierstokken van Chinese hamster), noch was het clastogeen in een beenmergmicronucleustest *in vivo* op ratten.

Toxiciteit voor voortplanting en ontwikkeling

Er is bij ratten een gecombineerd onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling uitgevoerd met orale doseringen van zanubrutinib van 30, 100 en 300 mg/kg/dag. Er werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen, maar bij de hoogste doseringen die zijn onderzocht, werden morfologische afwijkingen in sperma en een toenemend verlies na innesteling geconstateerd. De dosis van 100 mg/kg/dag is circa 13 keer hoger dan de therapeutische blootstelling bij mensen.

Onderzoeken naar embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit zijn uitgevoerd bij zowel ratten als konijnen. Zanubrutinib werd oraal toegediend aan zwangere ratten tijdens de periode van organogenese in doses van 30, 75 en 150 mg/kg/dag. Afwijkingen aan het hart (harten met 2 of 3 kamers met een incidentie van 0,3%-1,5%) werden bij afwezigheid van maternale toxiciteit waargenomen bij alle dosisniveaus. De dosis van 30 mg/kg/dag is ongeveer 5 keer hoger dan de therapeutische blootstelling bij mensen.

Toediening van zanubrutinib aan zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese in een dosering van 30, 70 en 150 mg/kg/dag leidde bij de hoogste dosis tot verlies na innesteling. De dosis van 70 mg/kg is ongeveer 25 keer hoger dan de therapeutische blootstelling bij mensen en ging gepaard met maternale toxiciteit.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit werd zanubrutinib oraal toegediend aan ratten in doses van 30, 75 en 150 mg/kg/dag vanaf de implantatie tot aan het spenen. De nakomelingen van de groepen met een middelhoge en hoge dosis hadden een afgenomen

lichaamsgewicht vóór het spenen en alle dosisgroepen hadden ongewenste oogbevindingen (bijv. cataract, uitpuilend oog). De dosis van 30 mg/kg/dag is ongeveer 5 keer hoger dan de therapeutische blootstelling bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Siliciumdioxide, colloïdaal, watervrij
Magnesiumstearaat

Capsulehuls

Gelatine
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

Schellakglazuur (E904)
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met een kindveilige polypropyleen dop. Elke fles bevat 120 harde capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BeiGene Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland

Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1576/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

22 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City Noord Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60
Ierland

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de doeltreffendheid en veiligheid van zanubrutinib te bevestigen bij patiënten met R/R MZL zal de vergunninghouder het definitieve onderzoeksrapport indienen van de studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (PAES): onderzoek BGB-3111-308: een wereldwijd, gerandomiseerd, fase 3- open-labelonderzoek in meerdere centra naar zanubrutinib plus rituximab versus lenalidomide plus rituximab bij patiënten met recidiverend/refractair marginaal-zonelymfoom (NCT05100862).	4de kwartaal 2028

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRUKINSA 80 mg harde capsules
zanubrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 80 mg zanubrutinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1576/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BRUKINSA

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BRUKINSA 80 mg harde capsules
zanubrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 80 mg zanubrutinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

BeiGene Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380, Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1576/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BRUKINSA 80 mg harde capsules Zanubrutinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BRUKINSA en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BRUKINSA en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

BRUKINSA is een middel tegen kanker dat de werkzame stof zanubrutinib bevat. Het behoort tot de klasse van geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd. Dit geneesmiddel werkt door het blokkeren van Bruton's tyrosinekinase, een eiwit dat helpt bij de groei en overleving van kankercellen. Door het blokkeren van dit eiwit (proteïne) vermindert BRUKINSA het aantal kankercellen en vertraagt het de verergering van de kanker.

BRUKINSA wordt gebruikt voor de behandeling van macroglobulinemie van Waldenström (ook bekend als lymfoplasmacytisch lymfoom). Dit is een vorm van kanker met betrekking tot een soort witte bloedcellen, B-lymfocyten geheten, die te veel van een eiwit met de naam IgM aanmaken.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt wanneer de ziekte is teruggekomen, wanneer de behandeling niet heeft gewerkt of bij patiënten die niet tegelijkertijd met chemotherapie en een antistof kunnen worden behandeld.

BRUKINSA wordt ook gebruikt voor de behandeling van marginaal-zonelymfoom. Dit is ook een soort kanker met effect op de B-lymfocyten of B-cellen. Bij marginaal-zonelymfoom vermenigvuldigen de abnormale B-cellen zich te snel en leven ze te lang. Dit kan leiden tot vergroting van organen die deel uitmaken van de natuurlijke afweer van het lichaam, zoals lymfeklieren en de milt. De abnormale B-cellen kunnen ook verschillende organen aantasten, zoals de maag, de speekselklieren, de schildklier, de ogen, de longen, het beenmerg en bloed. Patiënten kunnen koorts hebben, afvallen, moe zijn en nachtzweeten, en ook klachten krijgen die afhankelijk zijn van de plaats waar het lymfoom zich ontwikkelt. Dit middel wordt gebruikt als de ziekte terugkomt, of als de behandeling niet heeft gewerkt.

BRUKINSA wordt ook gebruikt voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), een ander type kanker dat de B-cellen treft en waarbij de lymfeklieren betrokken zijn. Dit

geneesmiddel wordt gebruikt bij patiënten die niet eerder waren behandeld voor CLL of bij wie de ziekte teruggekomen is of niet reageerde op eerdere behandeling.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u ooit een ongebruikelijke bloeding of bloeding heeft gehad of geneesmiddelen of supplementen gebruikt die uw risico op bloeden verhogen (zie rubriek “**Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**”). Als u onlangs een operatie heeft gehad of een operatie moet ondergaan, kan uw arts u vragen om vóór en na de operatie of tandheelkundige ingreep voor korte tijd (3 tot 7 dagen) te stoppen met het gebruiken van BRUKINSA;
- als uw hartslag onregelmatig is, of als u een medische voorgeschiedenis hebt van onregelmatige hartslag of een ernstige hartziekte, of als u een van de volgende klachten hebt: kortademigheid, zwakte, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of bijna flauwvallen, pijn op de borst of gezwollen benen;
- als u ooit is verteld dat u een hoger risico heeft op infecties. U kunt virale, bacteriële of schimmelinfecties ervaren tijdens de behandeling met BRUKINSA, met de volgende mogelijke symptomen: koorts, koude rillingen, zwakte, verwardheid, lichaamspijn, symptomen van verkoudheid of griep, vermoeidheid of kortademigheid, geel worden van de huid of ogen (geelzucht);
- als u ooit hepatitis B heeft gehad of nu hepatitis B heeft. Dit komt omdat BRUKINSA ervoor kan zorgen dat hepatitis B opnieuw actief wordt. Patiënten worden vóór aanvang van de behandeling nauwkeurig door hun arts gecontroleerd op tekenen van deze infectie;
- als u lever- of nierproblemen heeft;
- als u onlangs een operatie heeft ondergaan, vooral als dat van invloed is op de manier waarop voedings- of geneesmiddelen uit uw maag of darmen worden opgenomen;
- als het aantal rode bloedcellen, infectiebestrijdende cellen of bloedplaatjes in uw bloed onlangs laag is geweest;
- als u in het verleden andere kankers hebt gehad, inclusief huidkanker (bv. basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom). Gebruik zonnebrandmiddelen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Onderzoeken en controles vóór en tijdens de behandeling

Tijdens de eerste weken van de behandeling kan uit laboratoriumonderzoek blijken dat u lymfocytose heeft, waarbij uw bloed een verhoogd aantal witte bloedcellen (lymfocyten) bevat. Dit wordt verwacht en kan een paar maanden duren. Dit hoeft niet te betekenen dat uw bloedkanker erger wordt. Uw arts zal uw bloedbeeld vóór en tijdens de behandeling controleren en uw arts kan u in zeldzame gevallen een ander geneesmiddel geven. Bespreek met uw arts wat uw testresultaten betekenen.

Tumorlyssyndroom (TLS): bij patiënten met kanker die werden behandeld, en soms zelfs bij patiënten met kanker die niet werden behandeld, hebben zich ongewoon hoge gehalten aan chemische stoffen in het bloed voorgedaan, door de snelle afbraak van kankercellen. Dit kan leiden tot veranderingen in de nierfunctie, abnormale hartslag of aanvallen. Uw arts of een andere zorgverlener kan bloedonderzoek uitvoeren om te controleren op TLS.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

BRUKINSA mag niet door kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gebruikt, omdat het onwaarschijnlijk is dat het werkzaam zal zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BRUKINSA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn, kruidengeneesmiddelen en supplementen. Dit komt omdat BRUKINSA invloed kan hebben op de manier waarop sommige geneesmiddelen werken. Sommige geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop BRUKINSA werkt.

BRUKINSA kan ervoor zorgen dat u gemakkelijker bloedt. Dit betekent dat u het uw arts moet vertellen als u andere geneesmiddelen gebruikt die het risico op bloeden vergroten. Dit zijn onder andere geneesmiddelen zoals:

- acetylsalicylzuur (aspirine) en niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zoals ibuprofen en naproxen;
- antistollingsmiddelen zoals warfarine, heparine en andere geneesmiddelen voor de behandeling of preventie van bloedstolsels;
- supplementen die het risico op bloeden verhogen, zoals visolie, vitamine E of lijnzaad.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u BRUKINSA inneemt.

Informeer uw arts ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt – De effecten van BRUKINSA of andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als u BRUKINSA samen met een van de volgende andere geneesmiddelen gebruikt:

- antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties – ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine, nafcilline of rifampicine;
- geneesmiddelen voor schimmelinfecties – fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol;
- geneesmiddelen voor hiv-infectie – efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir;
- geneesmiddelen ter voorkoming van misselijkheid en braken in verband met chemotherapie – aprepitant;
- geneesmiddelen voor depressie – fluvoxamine, sint-janskruid;
- geneesmiddelen voor de behandeling van andere soorten kanker, kinaseremmers geheten – imatinib;
- geneesmiddelen voor hoge bloeddruk of pijn op de borst – bosentan, diltiazem, verapamil;
- hartgeneesmiddelen/antiaritmica – digoxine, dronedaron, kinidine;
- geneesmiddelen ter voorkoming van epileptische aanvallen, voor de behandeling van epilepsie of voor de behandeling van een pijnlijke aandoening van het gezicht, trigeminusneuralgie geheten – carbamazepine, mefenytoïne, fenytoïne;
- geneesmiddelen voor migraine en clusterhoofdpijn - dihydro-ergotamine, ergotamine;
- geneesmiddel voor extreme slaperigheid en andere slaapproblemen – modafinil;
- geneesmiddel voor psychose en de ziekte van Tourette – pimozide;
- geneesmiddelen voor verdoving – alfentanil, fentanyl;
- geneesmiddelen, immuunsuppressiva geheten – ciclosporine, sirolimus, tacrolimus.

Waarop moet u letten met eten?

Pas op met het gebruik van grapefruits en Sevilla-sinaasappels (bittersinaasappels) rond de tijd dat u BRUKINSA inneemt, omdat ze de hoeveelheid BRUKINSA in uw bloed kunnen verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zorg dat u tijdens gebruik van dit geneesmiddel niet zwanger wordt. BRUKINSA mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Het is niet bekend of BRUKINSA schadelijk is voor het ongeboren

kind.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met BRUKINSA en tot ten minste één maand na de behandeling ermee een uiterst effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Er moet een anticonceptieve barrièremethode (bijv. condooms) in combinatie met hormonale anticonceptiemiddelen, zoals de pil of een hormoonspiraaltje, worden gebruikt.

- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt.
- Geef geen borstvoeding terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. BRUKINSA kan in moedermelk terechtkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich vermoeid of duizelig voelen nadat u BRUKINSA heeft gebruikt. Dat kan invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken.

BRUKINSA bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is elke dag 320 mg (4 capsules), namelijk 4 capsules eenmaal daags dan wel 2 capsules tweemaal daags (2 capsules in de ochtend en 2 in de avond).

Uw arts kan de dosis aanpassen.

Neem de capsules via de mond in met een glas water, tijdens een maaltijd of tussen maaltijden.

Neem de capsules elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

BRUKINSA werkt het best als het heel wordt ingeslikt. Slik de capsules dus heel in. Niet openen, breken of erop kauwen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer BRUKINSA heeft ingenomen dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Neem de capsuleverpakking en deze bijsluiter met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis misloopt, neem die dan op het volgende geplande tijdstip in en daarna weer volgens het normale schema. Als u eenmaal per dag BRUKINSA inneemt, neem uw volgende dosis dan de volgende dag in. Als u het geneesmiddel tweemaal per dag inneemt en u bent het 's ochtends vergeten, neemt u uw volgende dosis 's avonds in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u uw volgende dosis moet innemen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u zegt dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van BRUKINSA en vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- jeukende bultige huiduitslag, ademhalingsproblemen, zwelling van gezicht, lippen, tong of keel – mogelijk heeft u een allergische reactie op het medicijn.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- koorts, rillingen, pijn in het lichaam, vermoeidheid, verkoudheid of griepachtige symptomen, kortademigheid, frequent plassen en pijn bij het plassen – dit kunnen symptomen zijn van een infectie (virus-, bacteriële of schimmelinfectie). Hierbij kan het gaan om infecties van de neus, neusholte of keel (infectie van de bovenste luchtwegen), longontsteking of urineweginfectie
- duizeligheid
- hoesten
- blauwe plek of sneller blauwe plek krijgen; kneuzingen
- bloeding
- bloed in de urine
- diarree; uw arts geeft u mogelijk een middel voor het aanvullen van vocht en zout of een ander geneesmiddel
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag
- spier- en botpijn
- vermoeidheid
- hoge bloeddruk
- uit bloedonderzoek blijkt een afname van het aantal bloedcellen. Uw arts moet tijdens de behandeling met BRUKINSA bloedonderzoek doen om het aantal cellen in uw bloed te controleren.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- longinfectie (infectie van de onderste luchtwegen)
- heractivering van hepatitis B (als u hepatitis B hebt gehad, kan deze terugkomen)
- bloedende vlekjes onder de huid
- bloedneus
- snelle hartslag, overgeslagen hartslagen, zwakke of onregelmatige polsslag, licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, ongemak op de borst (symptomen van hartritme problemen)
- zwakte
- jeukende huid
- gezwollen handen, enkels of voeten

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- darmbloeding (bloed in de ontlasting)
- bij patiënten die werden behandeld voor kanker, en soms zelfs zonder dat ze behandeld werden, hebben zich ongewoon hoge gehalten aan chemische stoffen in het bloed voorgedaan, door de snelle afbraak van kankercellen (tumorlyssyndroom)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zanubrutinib. Elke harde capsule bevat 80 mg zanubrutinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium, natriumlaurylsulfaat (E487), watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “BRUKINSA bevat natrium”)
 - capsulehuls: gelatine en titaniumdioxide (E171)
 - drukinkt: schellakglazuur (E904), ijzeroxide zwart (E172) en propyleenglycol (E1520).

Hoe ziet BRUKINSA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BRUKINSA is een witte tot gebroken witte harde capsule, aan één kant gemarkeerd met “ZANU 80” in zwarte inkt.

De capsules worden geleverd in een plastic fles met een kindveilige dop. Elke fles bevat 120 harde capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

BeiGene Ireland Ltd.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland
Tel. +353 1 566 7660
E-mail bg.ireland@beigene.com

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City Noord Business Campus, Stamullen, Co Meath,
K32 YD60. Ierland

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.