

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 140 mg ibrutinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Witte, opake, harde capsule van 22 mm lang, met daarop in zwarte inkt 'ibr 140 mg'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL).

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met rituximab of obinutuzumab of venetoclax geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld (zie rubriek 5.1).

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. IMBRUVICA is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met dit geneesmiddel dient te worden ingesteld door en uitgevoerd onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van oncolytische geneesmiddelen.

Dosering

MCL

De aanbevolen dosis voor de behandeling van MCL is 560 mg (vier capsules) eenmaal daags.

CLL en WM

De aanbevolen dosis voor de behandeling van CLL en WM, zowel als monotherapie als in combinatietherapie, is 420 mg (drie capsules) eenmaal daags (voor details over de combinatietherapieën, zie rubriek 5.1).

De behandeling met IMBRUVICA dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. In combinatie met venetoclax voor de behandeling van CLL dient IMBRUVICA te worden toegediend als monotherapie gedurende 3 cycli (1 cyclus is 28 dagen), gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA plus venetoclax. Zie de Samenvatting van

de Productkenmerken (SmPC) van venetoclax voor de volledige informatie over de dosering van venetoclax.

Als IMBRUVICA wordt toegediend in combinatie met een anti-CD20-behandeling, wordt het aanbevolen om IMBRUVICA vóór de anti-CD20-behandeling toe te dienen als beide op dezelfde dag worden gegeven.

Dosisaanpassingen

Matige en sterke CYP3A4-remmers veroorzaken verhoogde blootstelling aan ibrutinib (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 280 mg eenmaal daags (twee capsules) bij gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers.

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 140 mg eenmaal daags (één capsule) of gedurende maximaal 7 dagen te worden onderbroken bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers.

De behandeling met IMBRUVICA dient te worden onderbroken bij iedere nieuwe of verergerende graad 2 hartfalen, graad 3 hartaritmieën, niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger, neutropenie van graad 3 of hoger met infectie of koorts, of graad 4 hematologische toxiciteit. Hervat de behandeling met IMBRUVICA nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel) met de in onderstaande tabellen aanbevolen dosis.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor niet-cardiale voorvallen staan hieronder beschreven:

Voorval[†]	Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
Graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteiten	Eerste*	begin opnieuw met 560 mg per dag	begin opnieuw met 420 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
Graad 3 of 4 neutropenie met infectie of koorts	Derde	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Vierde	stop met IMBRUVICA	stop met IMBRUVICA

[†] Indeling op basis van de NCI-CTCAE-criteria (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) of de IWCLL-criteria (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) voor hematologische toxiciteiten bij CLL/SLL.

* Bij hervatting van de behandeling opnieuw beginnen met dezelfde of een lagere dosis op basis van een baten/risico-evaluatie. Verlaag de dagelijkse dosis met 140 mg als de toxiciteit opnieuw optreedt.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor gevallen van hartfalen of hartaritmieën staan hieronder beschreven:

Voorval	Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
Graad 2 hartfalen	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Derde	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 hartaritmieën	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag [†]	begin opnieuw met 280 mg per dag [†]
	Tweede	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 of 4 hartfalen Graad 4 hartaritmieën	Eerste	stop met IMBRUVICA	

[†] Evalueer de baten en risico's voordat de behandeling wordt hervat.

Gemiste dosis

Als een dosis niet op de geplande tijd is ingenomen, kan deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen. De volgende dag gaat men dan weer naar het normale schema. De patiënt mag geen extra capsules nemen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen specifieke dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke klinische studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. In de klinische studies met IMBRUVICA zijn patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie behandeld. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan 30 ml/min). De hydratatie dient op peil te worden gehouden en de serumcreatininewaarden dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Dien IMBRUVICA alleen toe aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) als de voordelen opwegen tegen de risico's en controleer de patiënten nauwlettend op toxiciteitsverschijnselen. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. In een leverinsufficiëntiestudie lieten gegevens een verhoogde blootstelling aan ibrutinib zien (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A), is de aanbevolen dosis 280 mg per dag (twee capsules). Voor patiënten met een matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), is de aanbevolen dosis 140 mg per dag (één capsule). Controleer patiënten op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing. Toediening van IMBRUVICA aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) wordt niet aangeraden.

Ernstige hartziekte

Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van de klinische studies met IMBRUVICA.

Pediatrische patiënten

IMBRUVICA wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij patiënten met rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

IMBRUVICA moet eenmaal daags, steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip, oraal worden ingenomen met een glas water. De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water en mogen niet worden geopend of gebroken en er mag niet op worden gekauwd. IMBRUVICA mag niet worden ingenomen met grapefruit-/pompelmoessap of zure sinaasappels (pomerans) (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met IMBRUVICA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsgerelateerde voorvallen

Bij patiënten die met IMBRUVICA waren behandeld, zijn meldingen geweest van bloedingen, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van bloedingen zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van bloedingen, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorragie en hematurie.

Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend.

Het gelijktijdig gebruik van ofwel anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen (plaatjesaggregatieremmers) met IMBRUVICA verhoogt het risico op ernstige bloedingen. Met anticoagulantia werd een hoger risico op ernstige bloedingen vastgesteld dan met plaatjesaggregatieremmers. Overweeg de risico's en de voordelen van behandeling met anticoagulantia of met plaatjesaggregatieremmers wanneer deze gelijktijdig met IMBRUVICA worden toegediend. Controleer op klachten en symptomen van bloeding.

Supplementen zoals visolie en vitamine E-preparaten dienen vermeden te worden.

IMBRUVICA dient ten minste 3 tot 7 dagen voor en na een operatie te worden onderbroken, afhankelijk van het type operatie en het bloedingsrisico.

Het mechanisme van aan bloeding gerelateerde voorvallen is niet helemaal duidelijk. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met congenitale hemorragische diathese.

Leukostase

Er zijn gevallen van leukostase gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Een groot aantal circulerende lymfocyten ($> 400.000/\text{microliter}$) kan een verhoogd risico betekenen. Overweeg om IMBRUVICA tijdelijk te stoppen. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. Geef ondersteunende zorg, inclusief hydratatie en/of cytoreductie (*debulking*), indien geïndiceerd.

Miltruptuur

Er zijn gevallen van miltruptuur gemeld na het stoppen met de behandeling met IMBRUVICA. De ziektestatus en de grootte van de milt dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (bijvoorbeeld met klinisch onderzoek, echografie) wanneer de behandeling met IMBRUVICA wordt onderbroken of gestopt. Patiënten die pijn ontwikkelen in de linker bovenbuik of aan de schouderpunt dienen te worden geëvalueerd en een diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen.

Infecties

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn infecties waargenomen (inclusief sepsis, neutropene sepsis, en bacteriële, virale of schimmelinfecties). Enkele van deze infecties gingen gepaard met

ziekenhuisopname en overlijden. De meeste patiënten met fatale infecties hadden ook neutropenie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op koorts, afwijkende leverfunctietesten, neutropenie en infecties en indien geïndiceerd dient een passende anti-infectieve therapie te worden ingesteld. Overweeg profylaxe, in overeenstemming met de standaardzorg, bij patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties.

Er zijn gevallen gemeld van invasieve schimmelinfecties na het gebruik van ibrutinib, waaronder gevallen van aspergillose, cryptokokkose en infecties met *Pneumocystis jiroveci*. Gemelde gevallen van invasieve schimmelinfecties waren geassocieerd met dodelijke afloop.

Na gebruik van ibrutinib binnen de context van een eerdere of gelijktijdig toegepaste immunosuppressieve therapie zijn er gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder gevallen met een fatale afloop. Bij patiënten met nieuw optredende of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten of symptomen moeten artsen in de differentiële diagnose rekening houden met PML. Als PML wordt vermoed, moeten de juiste diagnostische beoordelingen worden uitgevoerd en de behandeling opgeschort tot PML is uitgesloten. In geval van enige twijfel dienen zowel verwijzing naar een neuroloog als passende diagnostische bepalingen voor PML, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast, testen van de cerebrospinale vloeistof (CSF) op JC virus DNA en herhaalde neurologische onderzoeken te worden overwogen.

Voorvallen met betrekking tot de lever

Gezellen van hepatotoxiciteit, reactivatie van hepatitis B en gevallen van hepatitis E, mogelijk chronisch, traden op bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. Leverfalen, waaronder fatale gevallen, is opgetreden bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. De leverfunctie en de virale hepatitis-status dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld. Patiënten dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gemonitord op veranderingen in leverfunctieparameters. Wanneer klinisch geïndiceerd dienen *viral load*- en serologische testen voor infectieuze hepatitis te worden uitgevoerd volgens de lokale medische richtlijnen. Overweeg een consultatie met een hepatoloog voor de behandeling van patiënten bij wie voorvallen met betrekking tot de lever zijn vastgesteld.

Cytopenieën

Optredend tijdens de behandeling zijn graad 3- of 4-cytopenieën (neutropenie, trombocytopenie en anemie) gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Voer elke maand een complete bloedtelling uit.

Interstitiële longziekte (ILD)

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn gevallen van ILD gemeld. Monitor patiënten op longklachten die kunnen duiden op ILD. Stop met IMBRUVICA en behandel ILD op de juiste wijze als er zich symptomen ontwikkelen. Overweeg de risico's en voordelen van behandeling met IMBRUVICA en volg de richtlijnen voor dosisaanpassing als de symptomen aanhouden.

Hartaritmieën en hartfalen

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA hebben zich fatale en ernstige hartaritmieën en hartfalen voorgedaan. Patiënten met een gevorderde leeftijd, met een *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus* ≥ 2 of met cardiale comorbiditeiten kunnen een groter risico hebben op voorvallen, waaronder plotselinge fatale cardiale voorvallen. Atriumfibrilleren, atriumflutter, ventriculaire tachyritmie en hartfalen zijn gemeld, in het bijzonder bij patiënten met acute infecties of cardiale risicofactoren, waaronder hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van hartaritmie.

Voordat met IMBRUVICA wordt begonnen, dient een passende klinische beoordeling van de cardiale voorgeschiedenis en de hartfunctie te worden uitgevoerd. Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van klinische achteruitgang van de hartfunctie en klinisch te worden behandeld. Overweeg voor patiënten bij wie er zorgen zijn over het cardiovasculair functioneren verder onderzoek (bijv. ECG, echocardiogram), indien aangewezen.

Beoordeel bij patiënten met relevante risicofactoren voor cardiale voorvallen de verhouding tussen voordelen en risico's zorgvuldig voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld; alternatieve behandeling kan worden overwogen.

Bij patiënten die klachten en/of symptomen ontwikkelen van ventriculaire tachyritmie dient IMBRUVICA tijdelijk gestaakt te worden en dient een grondige evaluatie van de verhouding tussen klinische voordelen en risico's plaats te vinden alvorens de behandeling eventueel te hervatten.

Bij patiënten met reeds bestaand atriumfibrilleren die behandeling met anticoagulantia nodig hebben, moeten alternatieve behandelopties voor IMBRUVICA worden overwogen. Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens de behandeling met IMBRUVICA, moet het risico op trombo-embolische ziekten grondig worden beoordeeld. Bij patiënten met een hoog risico en bij wie alternatieven voor IMBRUVICA niet geschikt zijn, moet een streng gecontroleerde behandeling met anticoagulantia worden overwogen.

Patiënten dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hartfalen. In enkele van deze gevallen verdween of verbeterde het hartfalen na stopzetten of dosisvermindering van IMBRUVICA.

Cerebrovasculaire accidenten

Gevalen van cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval en ischemische beroerte inclusief dodelijke afloop zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA, met en zonder gelijktijdige atriumfibrillatie en/of hypertensie. Onder de gevallen waarbij een latentie werd gemeld tussen het begin van de behandeling met IMBRUVICA en het begin van ischemische aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, bedroeg deze in de meeste gevallen enkele maanden (meer dan 1 maand in 78% en meer dan 6 maanden in 44% van de gevallen), hetgeen de noodzaak van regelmatige monitoring van patiënten benadrukt (zie rubriek 4.4 Hartaritmie en hypertensie en rubriek 4.8).

Tumorlyssyndroom

Bij behandeling met IMBRUVICA is melding gemaakt van het tumorlyssyndroom (TLS). Patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de behandeling hebben een verhoogd risico op het tumorlyssyndroom. Volg patiënten nauwgezet op en neem geschikte voorzorgsmaatregelen.

Niet-melanome huidkanker

In *gepoolde* vergelijkende, gerandomiseerde fase III-studies werden gevallen van niet-melanome huidkanker vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA dan bij patiënten die werden behandeld met vergelijkende middelen. Monitor patiënten op het optreden van niet-melanome huidkanker.

Hypertensie

Hypertensie is voorgekomen bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met IMBRUVICA worden behandeld, dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden en antihypertensieve therapie te worden ingesteld of aangepast gedurende de behandeling met IMBRUVICA zoals aangewezen.

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH)

Er zijn gevallen van HLH gemeld (waaronder fatale gevallen) bij patiënten die waren behandeld met IMBRUVICA. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immuunactivering, gekenmerkt door klinische klachten en symptomen van extreme systemische ontsteking. HLH wordt gekenmerkt door koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hoog serumferritine en cytopeniën. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van HLH. Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immuunactivering ontwikkelen, dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd, en een diagnose van HLH dient te worden overwogen.

Interacties met geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-remmers met IMBRUVICA kan leiden tot verhoogde blootstelling aan ibrutinib en bijgevolg tot een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening met CYP3A4-inducerende middelen leiden tot verminderde blootstelling aan IMBRUVICA en bijgevolg tot een risico op gebrek aan werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdige toediening van IMBRUVICA met sterke CYP3A4-remmers en sterke of matige CYP3A4-inducerende middelen waar mogelijk te worden vermeden en dient gelijktijdige toediening alleen te worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's. Indien een CYP3A4-remmer moet worden gebruikt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Als een CYP3A4-inducerend middel moet worden gebruikt, controleer de patiënten dan nauwlettend op verschijnselen van gebrek aan werkzaamheid van IMBRUVICA.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zolang ze IMBRUVICA innemen (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door het cytochroom P450-enzym 3A4 (CYP3A4).

Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verhogen

Gelijktijdig gebruik van IMBRUVICA en geneesmiddelen die CYP3A4 sterk of matig remmen, kunnen de blootstelling aan ibrutinib verhogen en sterke CYP3A4-remmers dienen te worden vermeden.

Sterke CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een zeer sterke CYP3A4-remmer, aan 18 nuchtere gezonde personen, verhoogde de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ibrutinib respectievelijk 29- en 24-voudig. Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de sterke CYP3A4-remmer claritromycine de AUC van ibrutinib met een factor 14 kan verhogen. Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer voriconazol de C_{max} met een factor 6,7 en de AUC met een factor 5,7. Sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycine, telitromycine, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol en posaconazol) dienen te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en het nodig is een sterke CYP3A4-remmer te gebruiken, verlaag dan de IMBRUVICA-dosis tot 140 mg (één capsule) voor de duur van het gebruik van de remmer of schort IMBRUVICA tijdelijk op (gedurende 7 dagen of minder). Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Matige CYP3A4-remmers

Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de CYP3A4-remmer erytromycine de C_{max} met een factor 3,4 en de AUC met een factor 3,0. Als een matige CYP3A4-remmer (bijvoorbeeld fluconazol, erytromycine, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron en dronedaron) geïndiceerd is, verlaag de IMBRUVICA-dosis dan tot 280 mg (twee capsules) voor de duur van het gebruik van de remmer. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Lichte CYP3A4-remmers

Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de lichte CYP3A4-remmers azitromycine en fluvoxamine de AUC van ibrutinib < 2-voudig kunnen verhogen. Bij combinatie met lichte remmers is

geen dosisaanpassing vereist. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing.

Gelijktijdige toediening van grapefruit-/pompelmoessap, dat CYP3A4-remmers bevat, bij acht gezonde personen, verhoogde de blootstelling ($C_{\max}$ en AUC) van ibrutinib met respectievelijk ongeveer een factor 4 en 2. Grapefruit/pompelmoes en zure sinaasappels (pomerans) dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden vermeden, aangezien deze vruchten matige CYP3A4-remmers bevatten (zie rubriek 4.2).

Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verlagen

Toediening van IMBRUVICA met middelen die CYP3A4 induceren, kan de plasmaconcentraties van ibrutinib verlagen.

Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterk CYP3A4-inducerend middel, aan 18 nuchtere gezonde personen, verminderde de blootstelling ($C_{\max}$ en AUC) aan ibrutinib respectievelijk met 92 en 90%. Vermijd gelijktijdige toediening van sterk of matig CYP3A4-inducerende middelen (bijvoorbeeld carbamazepine, rifampicine, fenytoïne). Middelen die sint-janskruid bevatten, zijn gecontra-indiceerd tijdens behandeling met IMBRUVICA, aangezien deze de werkzaamheid kunnen verminderen. Overweeg andere middelen met minder inducerende activiteit op CYP3A4. Als het voordeel opweegt tegen het risico en een sterk of matig CYP3A4-inducerend middel gebruikt moet worden, controleer de patiënt dan nauwlettend op gebrek aan werkzaamheid (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Mild inducerende middelen kunnen gelijktijdig met IMBRUVICA worden gebruikt maar patiënten dienen te worden gecontroleerd op mogelijk verlies van werkzaamheid.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Een lagere $C_{\max}$ is waargenomen bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen (zie rubriek 5.2). Het is niet aangetoond dat de lagere $C_{\max}$ van klinisch belang zou zijn, en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (bijv. protonpompremmers), zijn zonder beperkingen gebruikt in de klinische registratiestudies.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door ibrutinib

Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van *breast cancer resistance protein* (BCRP). Aangezien er over deze interactie geen klinische gegevens beschikbaar zijn, kan het niet worden uitgesloten dat ibrutinib na een therapeutische dosis intestinaal P-gp en BCRP zou kunnen remmen. Om een eventuele interactie in het maagdarmkanaal tot een minimum te beperken, dienen oraal toegediende substraten van P-gp of BCRP met een smalle therapeutische marge, zoals digoxine of methotrexaat, ten minste 6 uur voor of na IMBRUVICA te worden ingenomen. Ibrutinib kan ook BCRP in de lever remmen en de blootstelling aan geneesmiddelen die BCRP-gemedieerde hepatische efflux ondergaan, zoals rosuvastatine, verhogen.

In studies met ibrutinib (420 mg) in combinatie met venetoclax (400 mg) bij patiënten met CLL werd een verhoging waargenomen in de blootstelling aan venetoclax (ongeveer 1,8-voudig op basis van de AUC) in vergelijking met gegevens over venetoclax monotherapie.

In een geneesmiddelinteractiestudie bij patiënten met B-cel-maligniteiten had een eenmalige dosis van 560 mg ibrutinib geen betekenisvol klinisch effect op de blootstelling aan het CYP3A4-substraat midazolam. In dezelfde studie had een behandeling gedurende 2 weken met ibrutinib 560 mg per dag geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel), het CYP3A4-substraat midazolam of het CYP2B6-substraat bupropion.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren kan IMBRUVICA schade veroorzaken aan de foetus als het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Vrouwen dienen te voorkomen dat ze zwanger worden zolang ze IMBRUVICA gebruiken en tot 3 maanden na het eind van de behandeling. Daarom moeten

vrouwen die zwanger kunnen worden zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang ze IMBRUVICA gebruiken en gedurende drie maanden na het stoppen met de behandeling.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibrutinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met IMBRUVICA.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (Humane Equivalente Dosis [HED] 16 mg/kg/dag) (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ibrutinib op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

IMBRUVICA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij enkele patiënten die IMBRUVICA gebruikten, zijn vermoeidheid, duizeligheid en asthenie gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid van een patiënt en zijn/haar vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren diarree, neutropenie, skeletspierstelselpijn, hemorragie (bijv. blauwe plek), rash, nausea, trombocytopenie, artralgie en bovensteluchtweginfectie. De vaakst voorkomende graad 3/4 bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren neutropenie, lymfocytose, trombocytopenie, hypertensie en pneumonie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1.981 patiënten behandeld met IMBRUVICA in vier klinische fase II-studies en acht gerandomiseerde fase III-studies en uit postmarketingervaring. Patiënten die werden behandeld voor MCL in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 560 mg eenmaal daags en patiënten die werden behandeld voor CLL of WM in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 420 mg eenmaal daags. Alle patiënten in klinische studies kregen IMBRUVICA tot er ziekteprogressie optrad of tot ze het middel niet langer verdroegen, behalve in studies met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax waarin patiënten een behandeling met een vaste duur kregen (studie CLL3011 en PCYC-1142-CA). De mediane duur van de behandeling met IMBRUVICA in de gepoolde dataset was 14,7 maanden. De mediane duur van de behandeling voor CLL/SLL was 14,7 maanden (tot 52 maanden), voor MCL 11,7 maanden (tot 28 maanden) en voor WM was dit 21,6 maanden (tot 37 maanden).

Bijwerkingen bij patiënten behandeld met ibrutinib voor B-celmaligniteiten en postmarketingbijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of bij postmarketingopvolging bij patiënten met B-celmaligniteiten[†]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (Alle graden)	Bijwerking	Alle graden (%)	≥ Graad 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie ^{*,#}	12	7
		Bovensteluchtweginfectie	21	1
		Huidinfectie [*]	15	2
	Vaak	Sepsis ^{*,#}	3	3
		Urineweginfectie	9	1
		Sinusitis [*]	9	1
	Soms	Cryptokokken-infecties [*]	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infecties ^{*,#}	< 1	< 1
		<i>Aspergillus</i> -infecties [*]	< 1	< 1
		Hepatitis B-reactivatie ^{@,#}	< 1	< 1
Neoplasma, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker [*]	5	1
		Basaalcelcarcinoom	3	< 1
		Plaveiselcelcarcinoom	1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie [*]	39	31
		Trombocytopenie [*]	29	8
		Lymfocytose [*]	15	11
	Vaak	Febriele neutropenie	4	4
		Leukocytose	4	4
	Zelden	Leukostasesyndroom	< 1	< 1
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte ^{*,#}	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperurikemie	9	1
	Soms	Tumorlyssyndroom	1	1
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid	12	< 1
		Hoofdpijn	19	1
	Vaak	Perifere neuropathie [*]	7	< 1
	Soms	Cerebrovasculair accident [#]	< 1	< 1
		Voorbijgaande ischemische aanval	< 1	< 1
Oogaandoeningen	Vaak	Ischemische beroerte [#]	< 1	< 1
		Gezichtsvermogen wazig	6	0
	Soms	Ooghemorragie [‡]	< 1	0
Hartaandoeningen	Vaak	Hartfalen ^{*,#}	2	1
		Atriumfibrilleren	8	4
	Soms	Ventriculaire tachyritmie ^{*,#}	1	< 1
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hartstilstand [#]	< 1	< 1
		Hemorragie ^{*,#}	35	1
		Blauwe plek [*]	27	< 1
	Vaak	Hypertensie [*]	18	8
		Epistaxis	9	< 1
		Petechiae	7	0
Maagdarmslaandoeningen	Zeer vaak	Subduraal hematoom [#]	1	< 1
		Diarree	47	4
		Braken	15	1
		Stomatitis [*]	17	1
		Nausea	31	1
		Constipatie	16	< 1
		Dyspepsie	11	< 1
	Soms	Leverfalen ^{*,#}	< 1	< 1

Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash*	34	3
	Vaak	Urticaria	1	< 1
		Erytheem	3	< 1
		Onychoclasia	4	0
	Soms	Angio-oedeem	< 1	< 1
		Panniculitis*	< 1	< 1
		Neutrofiele dermatosen*	< 1	< 1
		Pyogeen granuloom	< 1	0
		Cutane vasculitis	< 1	0
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom	< 1	< 1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie	24	2
		Spierspasmen	15	< 1
		Skeletspierstelselpijn*	36	3
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Acuut nierletsel [#]	< 2	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	19	1
		Perifeer oedeem	16	1
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed creatinine verhoogd	10	< 1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.

* Omvat meerdere bijwerkingstermen.

‡ In sommige gevallen geassocieerd met verlies van gezichtsvermogen.

Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

@ Lower level term (LLT) gebruikt voor de selectie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld voor B-celmaligniteiten stopte 6% met de behandeling, voornamelijk omwille van bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren onder andere pneumonie, atriumfibrilleren, neutropenie, rash, trombocytopenie en hemorragie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 8% van de patiënten.

Ouderen

Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 50% 65 jaar of ouder. Pneumonie van graad 3 of hoger (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 4% van de patiënten jonger dan 65 jaar) en trombocytopenie (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 5% van de patiënten jonger dan 65 jaar) kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA.

Veiligheid op lange termijn

De gegevens over de veiligheid van langdurige behandeling met IMBRUVICA over 5 jaar, afkomstig van 1.284 patiënten (therapienaïeve patiënten met CLL/SLL n=162, gerecidiveerd/refractair CLL/SLL n=646, gerecidiveerd/refractair MCL n=370 en WM n=106) werden geanalyseerd. De mediane duur van behandeling voor CLL/SLL was 51 maanden (bereik: 0,2 tot 98 maanden), waarbij respectievelijk 70% en 52% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van de behandeling voor MCL was 11 maanden (bereik: 0 tot 87 maanden) waarbij respectievelijk 31% en 17% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van behandeling voor WM was 47 maanden (bereik: 0,3 tot 61 maanden) waarbij respectievelijk 78% en 46% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. Het algehele bekende veiligheidsprofiel van patiënten die waren blootgesteld aan IMBRUVICA bleef consistent, afgezien van een stijgende prevalentie van hypertensie, en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. De prevalentie van hypertensie van graad 3 of hoger was 4% (jaar 0-1), 7% (jaar 1-2), 9% (jaar 2-3), 9% (jaar 3-4) en 9% (jaar 4-5). De algehele incidentie over de periode van 5 jaar was 11%.

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid is gebaseerd op gegevens uit een fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason (RICE)-combinatietherapie, ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie, of alleen achtergrondtherapie bij

pediatrische en jongvolwassen patiënten (leeftijd van 3 tot 19 jaar) met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom (zie rubriek 5.1). Er werden geen nieuwe bijwerkingen gezien in deze studie.

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 zijn beperkte gegevens over de effecten van overdosering met IMBRUVICA. In de fase I-studie, waarin patiënten maximaal 12,5 mg/kg/dag (1.400 mg/dag) kregen, werd geen maximale verdraagbare dosis bereikt. In een andere studie trad bij één gezond persoon die behandeld werd met 1.680 mg een reversibele graad 4 verhoging van leverenzymen [aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT)] op. Er is geen specifiek antidotum tegen IMBRUVICA. Patiënten die meer hebben ingenomen dan de aanbevolen dosis, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden en de juiste ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EL01.

Werkingsmechanisme

Ibrutinib is een klein molecuul en krachtige remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Ibrutinib vormt een covalente binding met een cysteïneresidu (Cys-481) op de actieve plaats van BTK, hetgeen leidt tot aanhoudende remming van de enzymactiviteit van BTK. BTK behoort tot de Tec-kinase-familie en is een belangrijk signaalmolecuul in de routes van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en de cytokinereceptor. De BCR-route speelt een rol bij de pathogenese van diverse soorten B-cel-maligniteiten, waaronder MCL, diffuus grootcellig B-cel-lymfoom (DLBCL), folliculair lymfoom en CLL. De cruciale rol van BTK bij signalering via de oppervlaktereceptoren op de B-cellen leidt tot activatie van routes die noodzakelijk zijn voor de circulatie, chemotaxis en adhesie van de B-cellen. Pre-klinische studies hebben aangetoond dat ibrutinib zowel *in vivo* de proliferatie en overleving van maligne B-cellen als *in vitro* de celmigratie en adhesie van substraten effectief remt.

In preklinische tumormodellen resulteerde de combinatie van ibrutinib en venetoclax in verhoogde cel-apoptose en antitumoractiviteit in vergelijking met elk van deze middelen alleen. BTK-remming door ibrutinib verhoogt de afhankelijkheid van CLL-cellen van BCL-2, een route voor cel-overleving, terwijl venetoclax BCL-2 remt, wat tot apoptose leidt.

Lymfocytose

Na het begin van de behandeling met IMBRUVICA is bij ongeveer drie kwart van de patiënten met CLL een reversibele toename waargenomen in het aantal lymfocyten (namelijk een toename van $\geq 50\%$ vanaf baseline en een absoluut aantal van $> 5.000/\text{microliter}$), vaak gepaard gaande met afname van lymfadenopathie. Dit effect werd ook waargenomen bij ongeveer één derde van de patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL die met IMBRUVICA werden behandeld. Deze waargenomen lymfocytose is een farmacodynamisch effect en dient – zonder andere klinische bevindingen – niet te worden beschouwd als progressieve ziekte. Bij beide soorten ziekten is typerend dat lymfocytose tijdens de eerste maand van de behandeling met IMBRUVICA optreedt en – eveneens typerend – verdwijnt binnen een mediane tijd van 8,0 weken bij patiënten met MCL en 14 weken bij patiënten met CLL. Bij enkele patiënten is een grote toename in het aantal circulerende lymfocyten (bijvoorbeeld $> 400.000/\text{microliter}$) waargenomen.

Lymfocytose werd niet waargenomen bij patiënten met WM die werden behandeld met IMBRUVICA.

In-vitro-plaatjesaggregatie

In een *in vitro*-onderzoek vertoonde ibrutinib remming van collageen-geïnduceerde plaatjesaggregatie. Ibrutinib vertoonde geen betekenisvolle remming van plaatjesaggregatie bij gebruik van andere plaatjesaggregatieagonisten.

Effect op QT/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie

Het effect van ibrutinib op het QTc-interval werd geëvalueerd bij 20 gezonde mannelijke en vrouwelijke personen in een diepgaande gerandomiseerde, dubbelblinde QT-studie met placebo en positieve controlemiddelen. Bij een supratherapeutische dosis van 1.680 mg verlengde ibrutinib het QTc-interval niet in enige klinisch relevante mate. De hoogste bovengrens van het 2-zijdige 90%-BI voor de bij baseline gecorrigeerde gemiddelde verschillen tussen ibrutinib en placebo lag onder de 10 ms. In hetzelfde onderzoek werd een concentratieafhankelijke verkorting van het QTc-interval waargenomen (-5,3 ms [90%-BI: -9,4, -1,1] bij een C_{max} van 719 ng/ml na de supratherapeutische dosis van 1.680 mg).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

MCL

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL werden beoordeeld in één enkele open-label, multicentrische fase II-studie (PCYC-1104-CA) met 111 patiënten. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 40 tot 84 jaar), 77% was man en 92% was blank. Patiënten met een ECOG-performancestatus van 3 of hoger werden uitgesloten van de studie. De mediane tijd sinds de diagnose was 42 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik: 1 tot 5 behandelingen). Hiervan werd 35% eerder behandeld met een hogedosis-chemotherapie, 43% met bortezomib, 24% met lenalidomide, en 11% met autologe of allogene stamceltransplantie. Op baseline had 39% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 49% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI) en 72% had bij screening gevorderde ziekte (extranodulair en/of met betrokkenheid van beenmerg).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 560 mg eenmaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorrespons werd beoordeeld volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Het primaire eindpunt in deze studie was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*; ORR). De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: ORR en DOR bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (Studie PCYC-1104-CA)

	Totaal N=111
ORR (%)	67,6
95%-BI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediane DOR (CR+PR) (maanden)	17,5 (15,8; NB)
Mediane tijd tot initiële respons, maanden (bereik)	1,9 (1,4-13,7)
Mediane tijd tot CR, maanden (bereik)	5,5 (1,7-11,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = responsduur (*duration of response*); ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PR = partiële respons; NB = niet bereikt

De gegevens over de werkzaamheid werden verder beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC). Deze beoordeling toonde een ORR van 69%, met 21% complete respons (CR) en 48% partiële respons (PR). De mediane responsduur zoals berekend door de IRC was 19,6 maanden.

De algehele respons op IMBRUVICA was onafhankelijk van de eerdere behandeling – met onder andere bortezomib en lenalidomide – of van onderliggende risico-/prognostische factoren, *bulky disease*, geslacht of leeftijd.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met MCL werden beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase III-studie met 280 patiënten die ten minste één eerdere behandeling kregen (studie MCL3001). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel een eenmaaldaagse orale dosis van 560 mg IMBRUVICA gedurende 21 dagen, ofwel naar 175 mg temsirolimus intraveneus toegediend op de dagen 1, 8, 15 van de eerste cyclus gevolgd door 75 mg op de dagen 1, 8, 15 van iedere volgende cyclus van 21 dagen. In beide armen werd de behandeling voortgezet tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 34 tot 88 jaar), 74% was man en 87% was blank. De mediane tijd vanaf diagnose was 43 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 9 behandelingen), waaronder 51% met eerdere hoge-dosis chemotherapie, 18% eerder behandeld met bortezomib, 5% eerder behandeld met lenalidomide en 24% met een eerdere stamceltransplantatie. Op baseline had 53% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 21% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI), 60% had bij screening extranodale ziekte en bij 54% kwam beenmerginfiltratie voor.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door een IRC volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Werkzaamheidsresultaten voor studie MCL3001 zijn weergegeven in tabel 3 en de Kaplan-Meier-curve voor PFS is weergegeven in figuur 1.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (studie MCL3001)

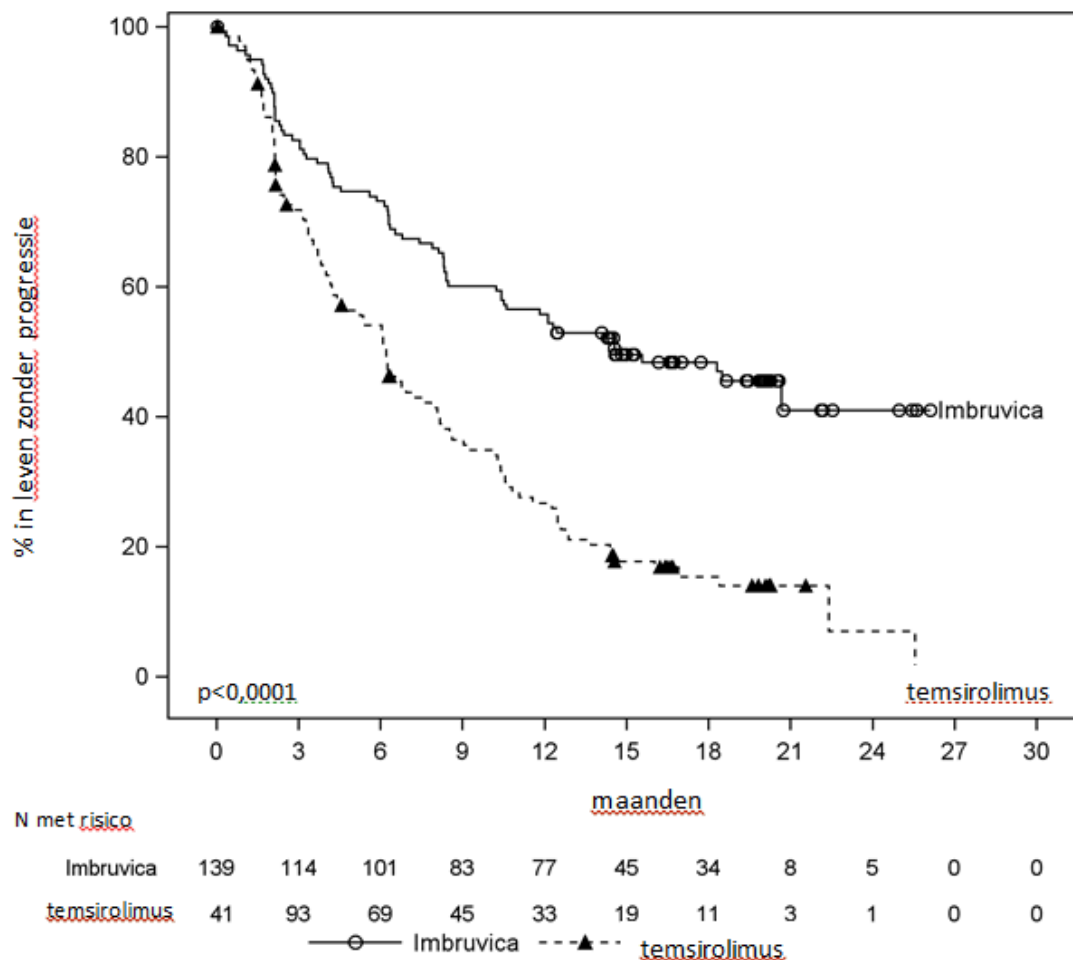
Eindpunt	IMBRUVICA N=139	temsirolimus N = 141
PFS ^a		
Mediane PFS (95%-BI), (maanden)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95%-BI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-waarde	p < 0,0001	

NE = niet te schatten (*not estimable*); HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

^a beoordeeld door de IRC.

Een kleiner deel van de met ibrutinib behandelde patiënten ervaarde een klinisch relevante verergering van symptomen van lymfoom (27% versus 52%) en de verergering van de symptomen verliep trager bij ibrutinib dan bij temsirolimus (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie MCL3001



CLL

Patiënten die niet eerder zijn behandeld voor CLL

Monotherapie

Een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase III-studie (PCYC-1115-CA) van IMBRUVICA versus chloorambucil werd uitgevoerd bij therapienaïeve patiënten met CLL die 65 jaar of ouder waren. Patiënten tussen 65 en 70 jaar moesten minstens één co-morbiditeit hebben die het gebruik van eerstelijns-chemo-immunotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab uitsloot. Patiënten (n=269) werden 1:1 gerandomiseerd naar het krijgen van ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, ofwel chloorambucil met een startdosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, met een maximum van 12 cycli, waarbij de dosis bij eenzelfde patiënt mocht worden verhoogd tot maximaal 0,8 mg/kg, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Na bevestigde ziekteprogressie konden patiënten op chloorambucil overstappen op ibrutinib.

De mediane leeftijd was 73 jaar (bereik 65 tot 90 jaar), 63% was man en 91% was blank. Van de patiënten had 91% op *baseline* een ECOG-performancesatus van 0 of 1 en 9% had een ECOG-performancesatus van 2. In de studie werden 269 patiënten met CLL opgenomen. Bij *baseline* had 45% een gevorderd klinisch stadium (Rai Stadium III of IV), had 35% van de patiënten minstens één tumor ≥ 5 cm, had 39% anemie, 23% trombocytopenie, 65% verhoogde $\beta 2$ microglobuline van > 3.500 mcg/l, 47% een CrCL < 60 ml/min, vertoonde 20% van de patiënten del11q, vertoonde 6% van de patiënten de del17p/tumor-proteïne 53 (TP53)-mutatie en vertoonde 44% van de patiënten ongemuteerde immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV).

Progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een IRC overeenkomstig de criteria van de *International Workshop on CLL* (IWCLL) wees op een statistisch significante reductie van 84% in het

risico op overlijden of progressie in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1115-CA zijn weergegeven in tabel 4 en de Kaplan-Meier-curves van de PFS en de OS zijn weergegeven in respectievelijk Figuur 2 en 3.

Er was een statistisch significante, aanhoudende verbetering in bloedplaatjes of hemoglobine in de ITT-populatie ten gunste van ibrutinib versus chloorambucil. Bij patiënten met een cytopenie op *baseline* was de aanhoudende hematologische verbetering: bloedplaatjes 77,1% versus 42,9%; hemoglobine 84,3% versus 45,5% voor respectievelijk ibrutinib en chloorambucil.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1115-CA

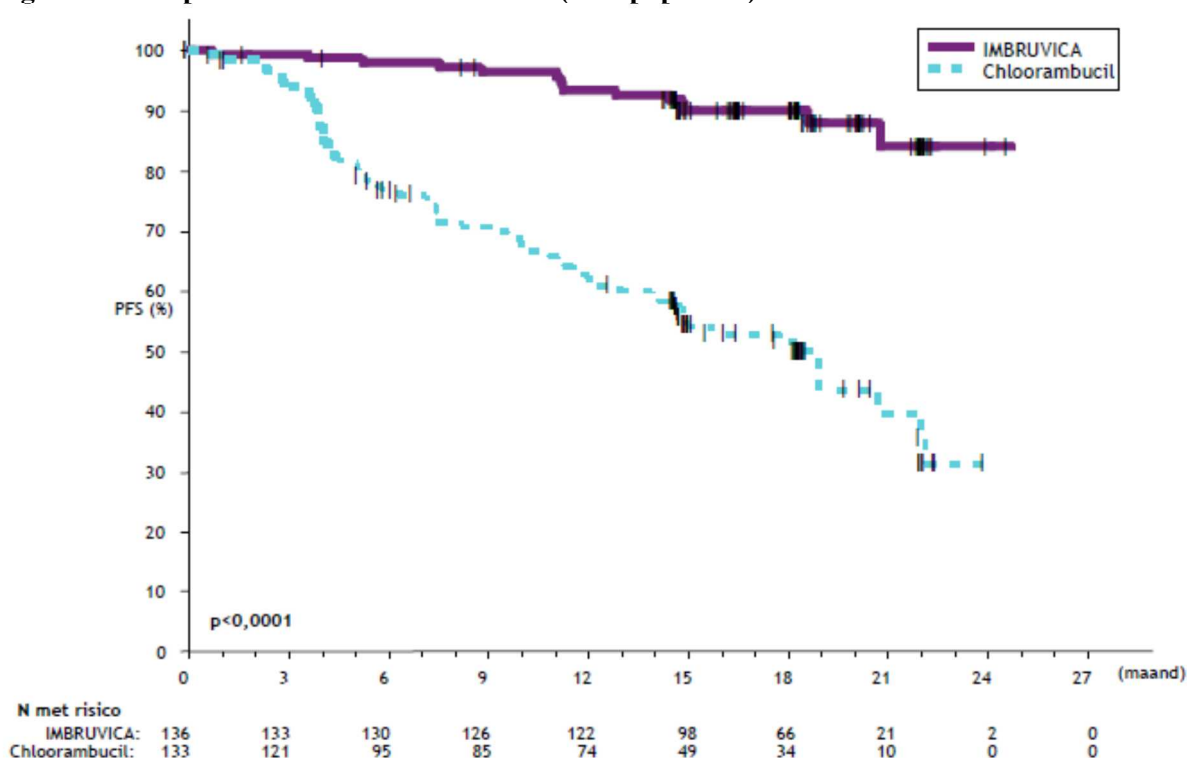
Eindpunt	IMBRUVICA N=136	chloorambucil N=133
PFS ^a		
Aantal voorvallen (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95%-BI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR+PR)	82,4%	35,3%
p-waarde	< 0,0001	
OS ^b		
Aantal overlijdensgevallen (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95%-BI)	0,163 (0,048; 0,558)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

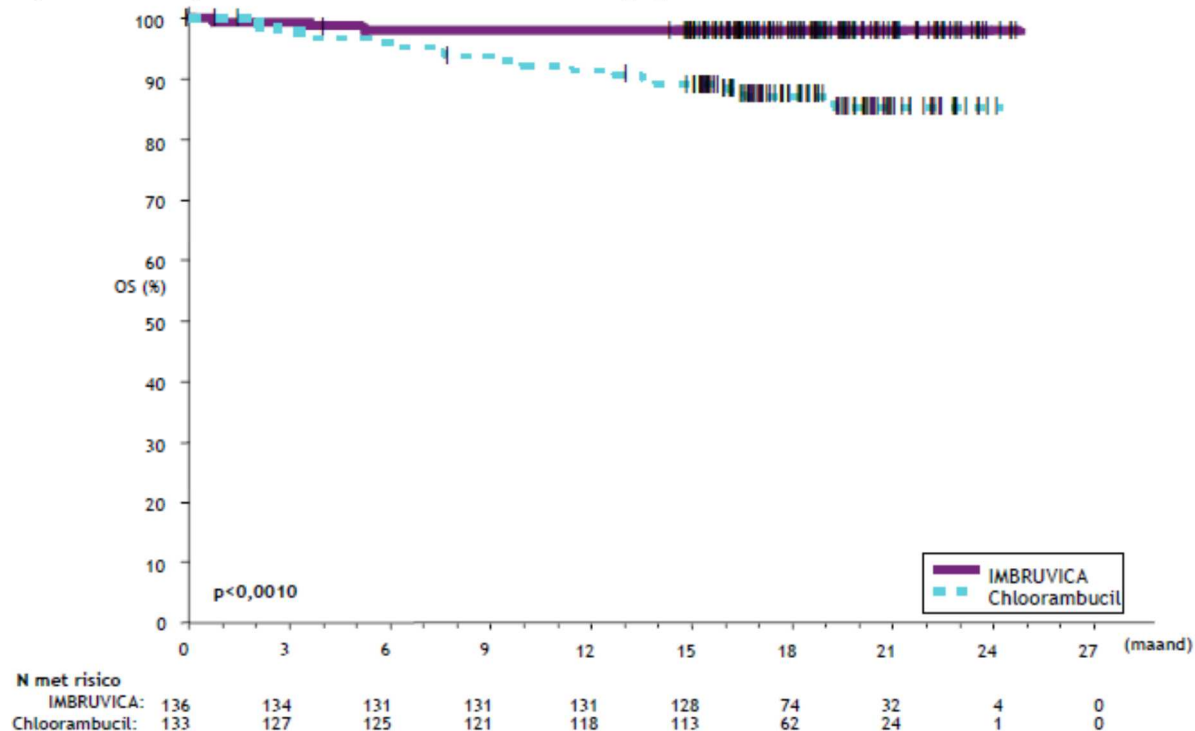
^a Beoordeeld door de IRC, mediane follow-up 18,4 maanden.

^b Mediane OS in beide armen niet bereikt. p < 0,005 voor OS.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA



Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA

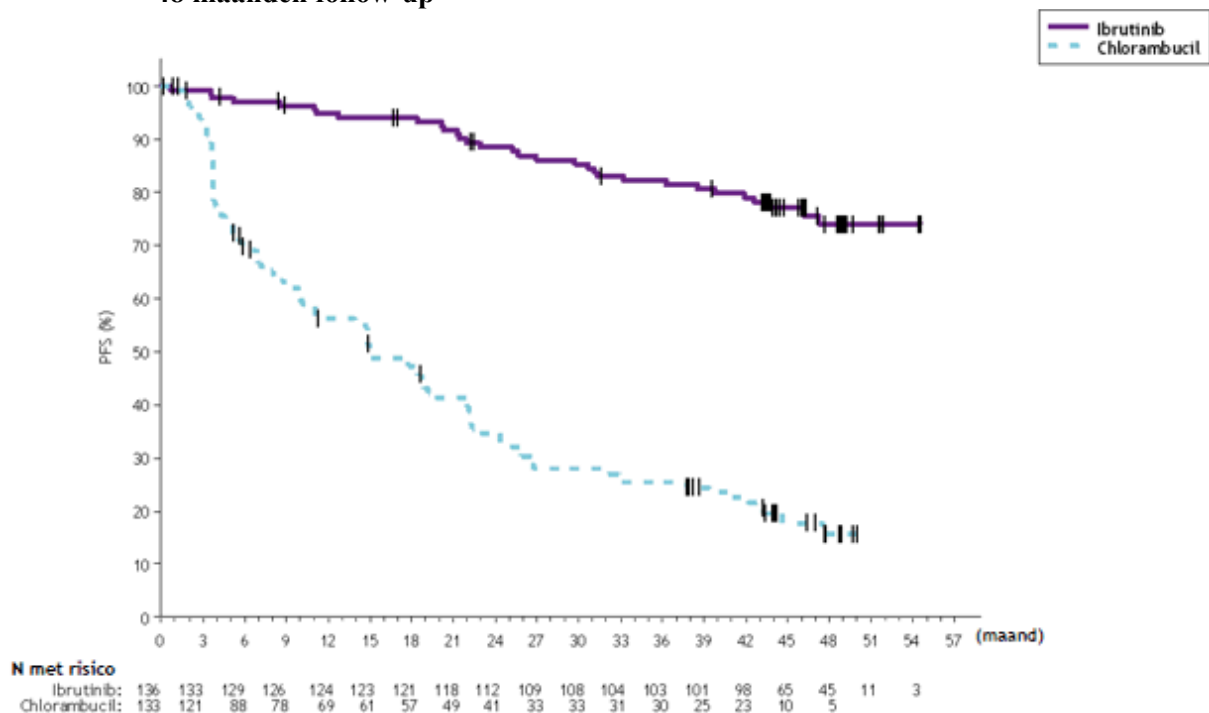


Follow-up na 48 maanden

Met een mediane *on study* follow-upduur van 48 maanden in studie PCYC-1115-CA en de extensiestudie daarvan, werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 86% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane door de onderzoeker beoordeelde PFS werd in de IMBRUVICA-arm niet bereikt en was in de chloorambucil-arm 15 maanden [95%-BI (10,22; 19,35)]; (HR = 0,14 [95% BI (0,09; 0,21)]). De schatting van de 4-jaars PFS was 73,9% in de IMBRUVICA-arm en 15,5% in de chloorambucil-arm. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 4. De ORR - op basis van het oordeel van de onderzoeker - was 91,2% in de IMBRUVICA-arm tegenover 36,8% in de chloorambucil-arm. Het percentage CR op basis van de IWCLL-criteria was 16,2% in de IMBRUVICA-arm tegenover 3,0% in de chloorambucil-arm. Gedurende de langdurige follow-up ontvingen in totaal 73 proefpersonen (54,9%) die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar de chloorambucil-arm, vervolgens ibrutinib als *cross-over*-behandeling. Het Kaplan-Meier *landmark-estimate* voor OS bij 48 maanden was 85,5% in de IMBRUVICA-arm.

Het behandel-effect van ibrutinib in studie PCYC-1115-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een del17p/TP53-mutatie, del11q en/of ongemuteerd IGHV.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA met 48 maanden follow-up



Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij niet eerder behandelde patiënten met CLL/SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase III-studie (PCYC-1130-CA) van IMBRUVICA in combinatie met obinutuzumab versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab. In de studie werden patiënten opgenomen van 65 jaar of ouder of < 65 jaar met co-morbiditeit, verminderde nierfunctie zoals vastgesteld aan de hand van een creatinineklaring van < 70 ml/min, of aanwezigheid van een del17p/TP53-mutatie. Patiënten (n=229) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, ofwel chloorambucil in een dosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen gedurende 6 cycli. In beide armen ontvingen patiënten 1.000 mg obinutuzumab op de dagen 1, 8 en 15 van de eerste cyclus, en vervolgens behandeling op de eerste dag van de 5 volgende cycli (totaal 6 cycli, elk 28 dagen). De eerste dosis obinutuzumab werd verdeeld over dag 1 (100 mg) en dag 2 (900 mg).

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 40 tot 87 jaar), 64% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-performancestatus van 0 (48%) of 1-2 (52%). Bij *baseline* had 52% een gevorderd klinisch stadium (Rai stadium III of IV), 32% van de patiënten had *bulky disease* (≥ 5 cm), 44% had anemie, 22% trombocytopenie, 28% had een CrCL < 60 ml/min, en de mediane *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics* (CIRS-G) was 4 (bereik 0 tot 12). Bij *baseline* vertoonde 65% van de patiënten met CLL/SLL hoogrisicofactoren (del17p/TP53-mutatie [18%], del11q [15%], of ongemuteerd IGHV [54%]).

De progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf een statistisch significante afname aan van 77% van het risico op overlijden of progressie in de IMBRUVICA-arm. Met een mediane follow-upduur van 31 maanden werd de mediane PFS niet bereikt in de arm met IMBRUVICA+obinutuzumab en deze was 19 maanden in de arm met chloorambucil+obinutuzumab. De resultaten van de werkzaamheid van studie PCYC-1130-CA staan in tabel 5 en de Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1130-CA

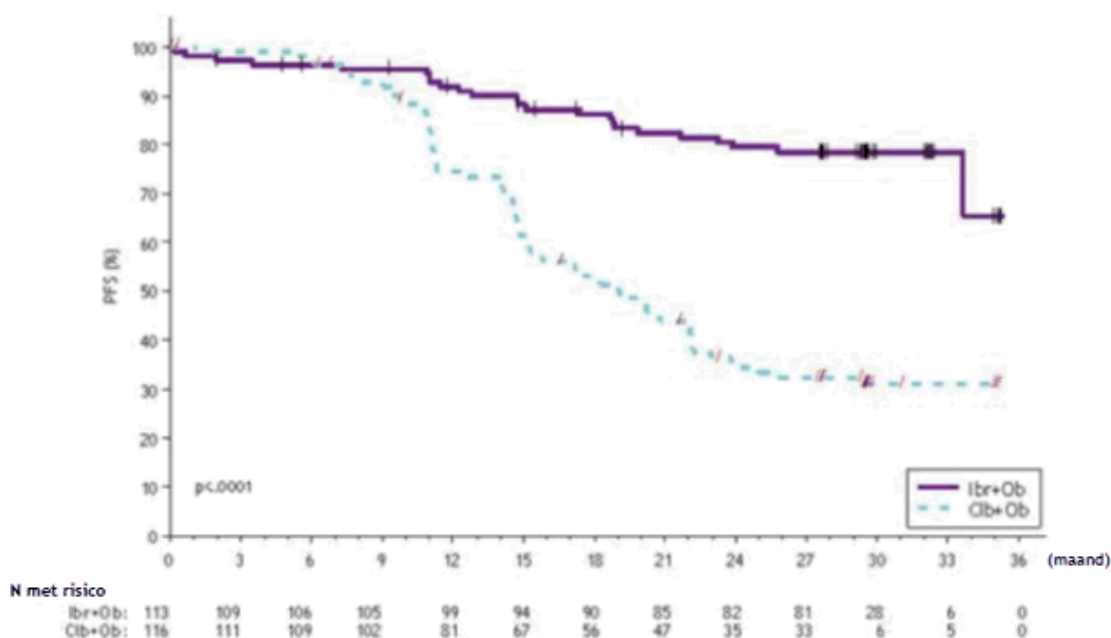
Eindpunt	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	chloorambucil+obinutuzumab N=116
Progressievrije overleving^a		
Aantal (%) voorvallen	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95%-BI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Algeheel responspercentage^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; PR = partiële respons.

^a beoordeeld door IRC.

^b Waarbij 1 patiënt in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi).

^c PR=PR+nPR.

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1130-CA

Het behandelendeffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (del17p/TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,15 [95%-BI (0,09; 0,27)], zoals te zien is in tabel 6. De schattingen van de 2-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 78,8% [95%-BI (67,3; 86,7)] in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm en 15,5% [95%-BI (8,1; 25,2)] in de chloorambucil+obinutuzumab-arm.

Tabel 6: Subgroep-analyse van de PFS (Studie PCYC-1130-CA)

	N	<i>Hazard ratio</i>	95%-BI
Alle proefpersonen	229	0,231	0,145; 0,367
Hoogrisico (del17p/TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087; 0,270
Nee	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031; 0,380
Nee	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506

Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Overig	162	0,302	0,176; 0,520
Ongemuteerd IGHV			
Ja	123	0,150	0,084; 0,269
Nee	91	0,300	0,120; 0,749
Leeftijd			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Bulky disease			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG volgens CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Infusiegerelateerde reacties (alle graden) werden waargenomen bij 25% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 58% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab. Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of hoger of ernstige infusiegerelateerde reacties werden waargenomen bij 3% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 9% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met niet eerder behandelde CLL of SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label, fase III-studie (E1912) van IMBRUVICA in combinatie met rituximab (IR) versus standaard chemotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR). In de studie werden patiënten met CLL of SLL geïnccludeerd die niet eerder behandeld waren en die 70 jaar of jonger waren. Patiënten met del17p werden van de studie uitgesloten. De patiënten (n=529) werden 2:1 gerandomiseerd om ofwel IR ofwel FCR te krijgen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Fludarabine werd toegediend in een dosis van 25 mg/m², en cyclofosfamide werd toegediend in een dosis van 250 mg/m², beide op de dagen 1, 2 en 3 van de cycli 1-6. Rituximab werd gestart in cyclus 2 bij de IR-arm en in cyclus 1 bij de FCR-arm en werd toegediend in een dosis van 50 mg/m² op dag 1 van de eerste cyclus, 325 mg/m² op dag 2 van de eerste cyclus en 500 mg/m² op dag 1 van de 5 volgende cycli, met een totaal van 6 cycli. Elke cyclus duurde 28 dagen.

De mediane leeftijd was 58 jaar (bereik 28 tot 70 jaar), 67% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op *baseline* een ECOG-performancestatus van 0 of 1 (98%) of 2 (2%). Op *baseline* had 43% van de patiënten Rai Stadium III of IV en 59% van de patiënten had CLL/SLL met hoogrisicofactoren (TP53-mutatie [6%], del11q [22%] of ongemuteerd IGHV [53%]).

Tabel 7 toont de werkzaamheidsresultaten van E1912 met een mediane *on study* follow-upduur van 37 maanden. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS, beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, en voor de OS staan respectievelijk in de figuren 6 en 7.

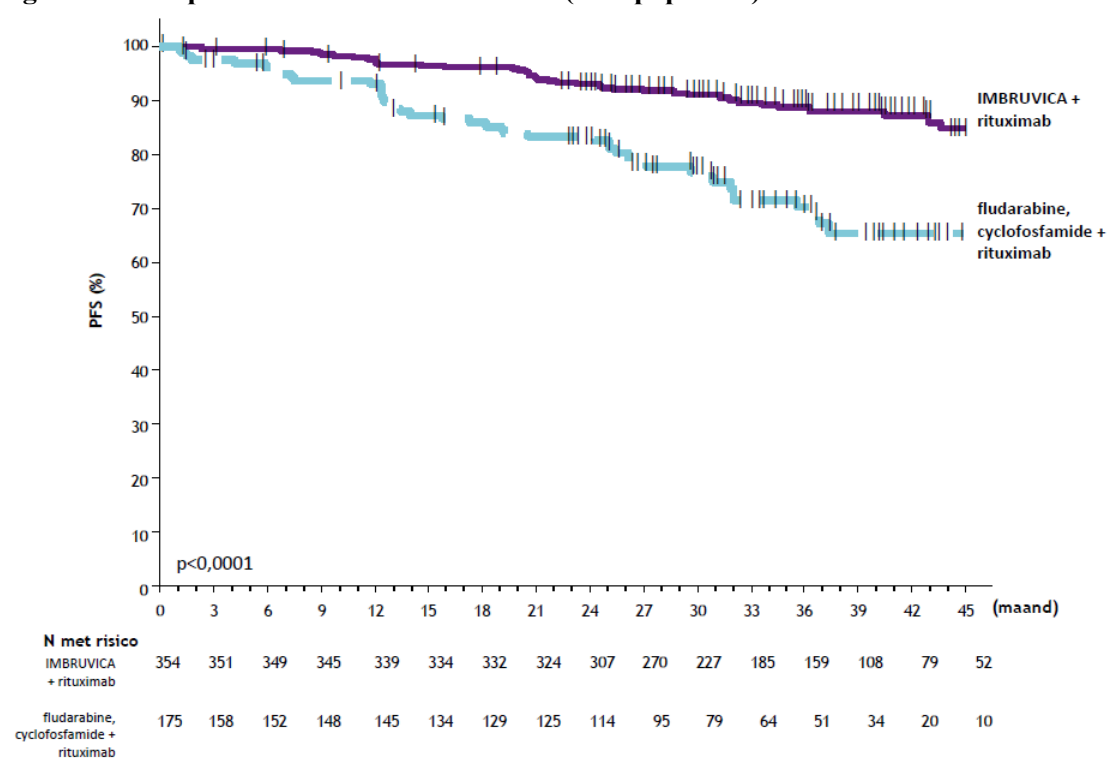
Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten in studie E1912

Fabel 7: Werkzaamheidsresultaten in studie E1512		
Eindpunt	ibrutinib+rituximab (IR) N=354	fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) N=175
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	41 (12)	44 (25)
Ziekteprogressie	39	38
Overlijden	2	6
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95%-BI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-waarde ^a	<0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal (%) overlijdensgevallen	4 (1)	10 (6)
HR (95%-BI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-waarde ^a	0,0007	
Algeheel responspercentage (ORR) ^b (%)	96,9	85,7

^a p-waarde uit ongestratificeerde log-rank test.

^b beoordeeld door de onderzoeker.

HR = *hazard ratio*; NE = niet te schatten (*not estimable*)

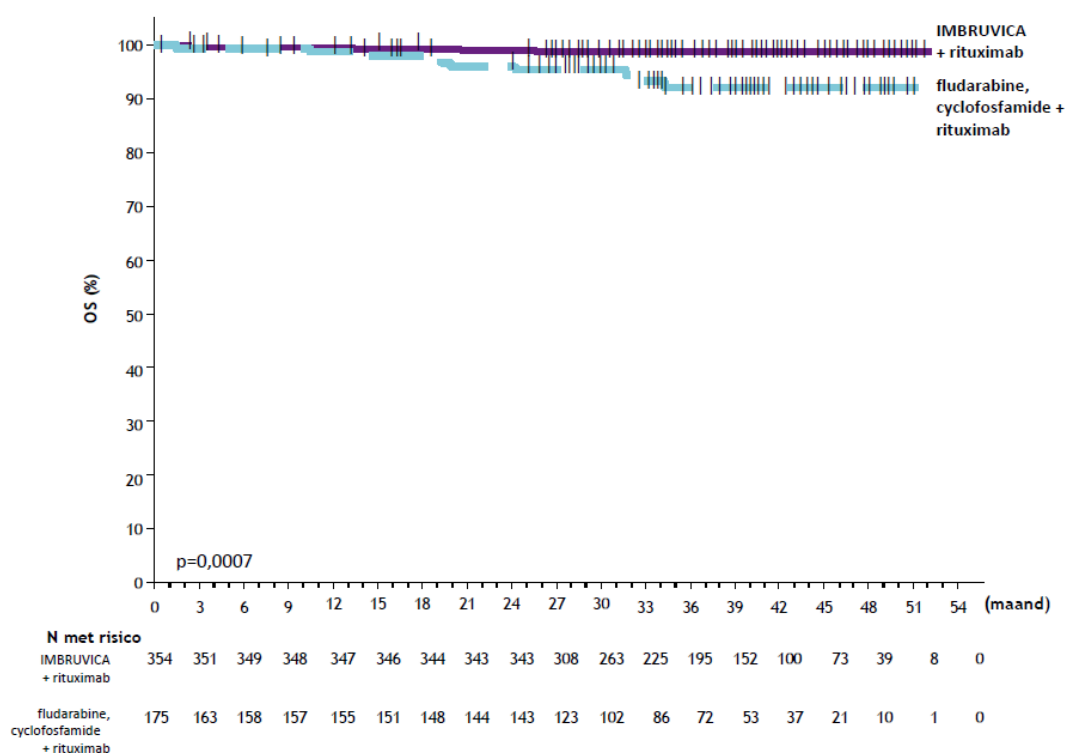
Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie E1912

Het behandelingseffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, zoals te zien is in tabel 8. De schattingen van de 3-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 90,4% [95%-BI (85,4; 93,7)] in de IR-arm en 60,3% [95%-BI (46,2; 71,8)] in de FCR-arm.

Tabel 8: Subgroep-analyse van de PFS (studie E1912)

	N	Hazard ratio	95%-BI
Alle proefpersonen	529	0,340	0,222; 0,522
Hoogrisico (TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132; 0,404
Nee	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ja	117	0,199	0,088; 0,453
Nee	410	0,433	0,260; 0,722
Ongemuteerd IGHV			
Ja	281	0,233	0,129; 0,421
Nee	112	0,741	0,276; 1,993
Bulky disease			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai stadium			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie E1912

Combinatietherapie met vaste duur

De veiligheid en werkzaamheid van een therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden onderzocht in een gerandomiseerde open-label fase III-studie (CLL3011). In de studie werden patiënten met niet eerder behandelde CLL opgenomen van 65 jaar of ouder en volwassen patiënten < 65 jaar met een CIRS-score > 6 of CrCL ≥ 30 tot < 70 ml/min. Patiënten met een del11p- of een bekende TP53-mutatie werden uitgesloten. Patiënten (n=211) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA in combinatie met venetoclax ofwel chloorambucil in combinatie met obinutuzumab te krijgen. Patiënten in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax

kregen 3 cycli IMBRUVICA als monotherapie, gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA in combinatie met venetoclax (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week op elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten die bij randomisatie in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab waren gekomen, kregen behandeling gedurende 6 cycli. Obinutuzumab werd toegediend in een dosis van 1.000 mg op dag 1, 8 en 15 in cyclus 1. In cyclus 2 t/m 6 werd 1.000 mg obinutuzumab gegeven op dag 1. Chloorambucil werd toegediend in een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht op dag 1 en 15 van cyclus 1 t/m 6. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van eender welk schema met vaste duur konden worden behandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 47 tot 93 jaar), 58% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 (35%), 1 (53%) of 2 (12%). Bij *baseline* vertoonde 18% van de patiënten met CLL del11q en 52% vertoonde ongemuteerd IGHV.

Bij de beoordeling op risico voor tumorlyssyndroom op *baseline* had 25% van de patiënten een hoge tumorlast. Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 2% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van $\geq 25 \times 10^9/l$.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3011, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 9; de Kaplan-Meier-curve voor de PFS wordt weergegeven in figuur 8 en de percentages MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten in studie CLL3011

Eindpunt ^a	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95%-BI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-waarde ^b	< 0,0001	
Percentage complete respons (%)^c	38,7	11,4
95%-BI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-waarde ^d	< 0,0001	
Algeheel responspercentage (ORR) (%)^e	86,8	84,8
95%-BI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a op basis van beoordeling door IRC

^b p-waarde uit gestratificeerde log-rank test

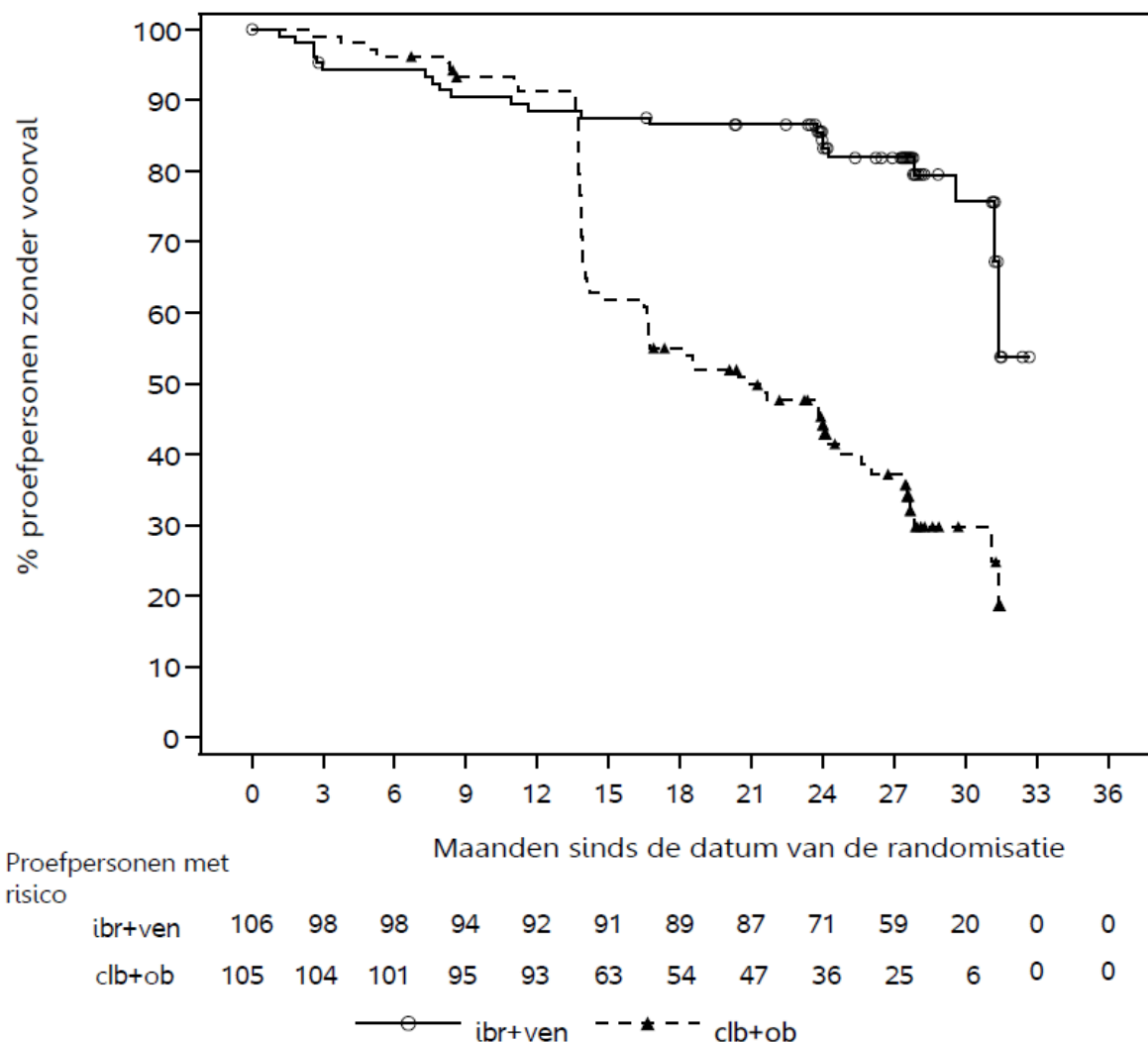
^c omvat 3 patiënten in de IMBRUVICA + venetoclax-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (Cri)

^d p-waarde uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest

^e algehele respons = CR + Cri + nPR + PR

CR = complete respons; Cri = complete respons met incompleet herstel van het merg; HR = *hazard ratio*; NE = niet evalueerbaar; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons

Figuur 8: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) bij patiënten met CLL in studie CLL3011



Het behandel-effect van IMBRUVICA plus venetoclax was consistent binnen de hoogerisico-CLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,41)].

De uiteindelijke gegevens over de algehele overleving waren nog niet beschikbaar. Met een mediane follow-up van 28 maanden was er geen significant verschil tussen de behandelarmen, met een totaal van 23 overlijdensgevallen: 11 (10,4%) in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 12 (11,4%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR van 1,048 [95%-BI (0,454; 2,419)]. Na 6 maanden extra follow-up werden er respectievelijk 11 (10,4%) en 16 (15,2%) overlijdensgevallen gemeld in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR geschat op 0,760 [95%-BI (0,352; 1,642)].

Tabel 10: MRD-negativiteit in studie CLL3011

	NGS-bepaling ^a		Flowcytometrie ^b	
	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105
MRD-negativiteit				
Beenmerg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95%-BI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-waarde	<0,0001			
Perifeer bloed, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95%-BI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling				
Beenmerg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95%-BI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifeer bloed, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95%-BI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-waarden uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest. p-waarde voor het percentage MRD-negativiteit in beenmerg met behulp van NGS was de primaire MRD-analyse.

^a op basis van drempel van 10^{-4} met behulp van een *next-generation sequencing*-bepaling (bepaling voor *sequencing* van een nieuwe generatie) (clonoSEQ)

^b MRD werd beoordeeld met flowcytometrie van perifeer bloed of beenmerg, afhankelijk van het centraal laboratorium. De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten ($< 1 \times 10^4$).

BI = betrouwbaarheidsinterval; NGS = *next-generation sequencing*

Twaalf maanden na de voltooiing van de behandeling waren de percentages MRD-negativiteit bij patiënten behandeld met IMBRUVICA plus venetoclax in perifeer bloed 49,1% (52/106) gemeten met de NGS-bepaling en 54,7% (58/106) gemeten met flowcytometrie en op het overeenkomende tijdstip bij patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab 12,4% (13/105) gemeten met de NGS-bepaling en 16,2% (17/105) gemeten met flowcytometrie.

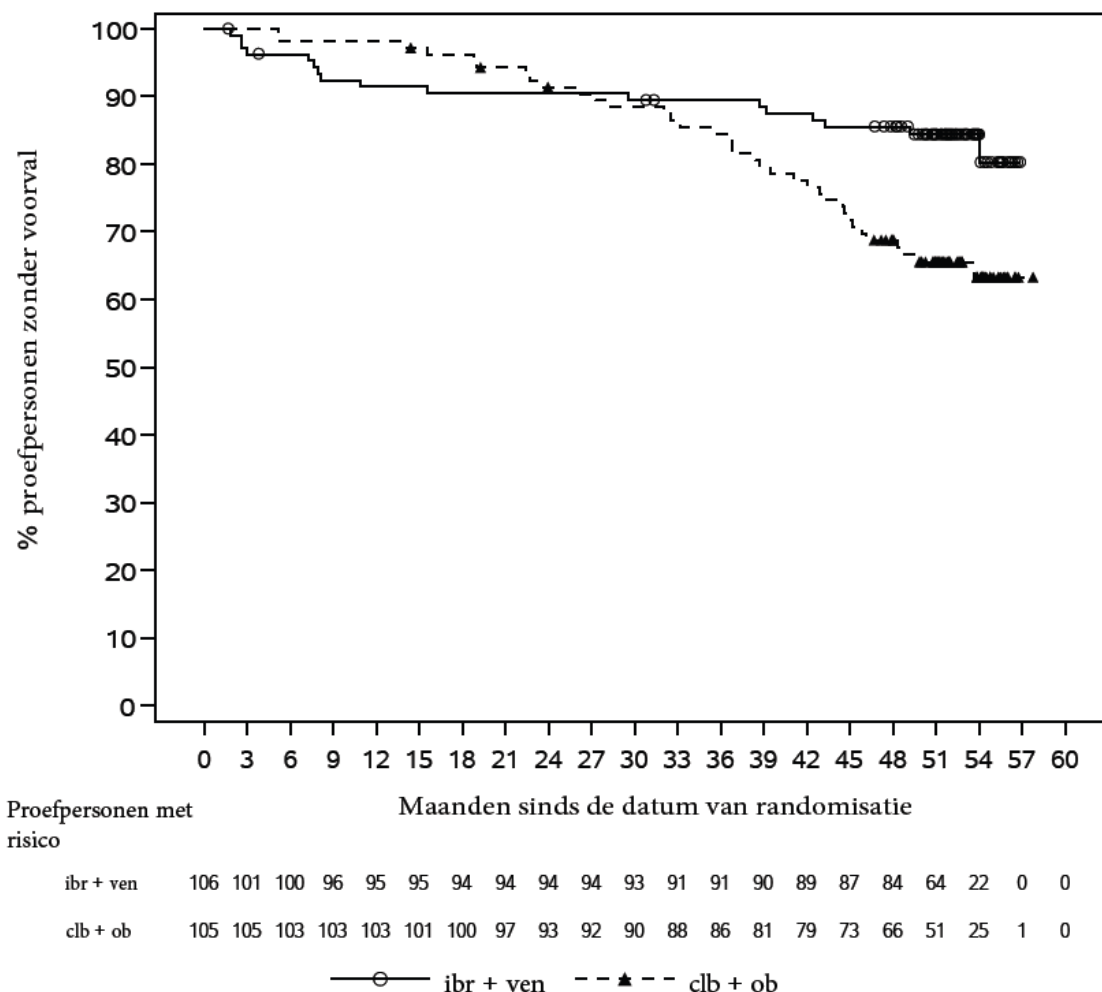
TLS werd gemeld bij 6 patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab en er werd geen TLS gemeld bij IMBRUVICA in combinatie met venetoclax.

Algehele follow-up van 58 maanden (mediaan van 52 maanden)

Met een algehele follow-up van 58 maanden (mediane *on-study* follow-upduur van 52 maanden) in studie CLL3011 werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 77% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De *hazard ratio* voor algehele overleving was 0,458 [95%-BI (0,257; 0,818), nominale $p=0,0068$, niet type 1-fout gecontroleerd]. Er waren 17 (16,0%) overlijdensgevallen in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 36 (34,3%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab. De mediane tijd tot de volgende behandeling werd voor geen van beide armen bereikt (HR=0,164; 95%-BI: 0,081; 0,330) met 9,4% van de proefpersonen in de IMBRUVICA plus venetoclax-arm en 41,0% van de proefpersonen in de chloorambucil plus obinutuzumab-arm die met een volgende antikankerbehandeling waren gestart.

Figuur 9 toont de Kaplan-Meier curve van de OS.

Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT Populatie) bij patiënten met CLL/SLL in studie CLL3011 met 58 maanden follow-up



De veiligheid en werkzaamheid van de therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden verder geëvalueerd in een cohort van de multicentrische fase II-studie met 2 cohorten (PCYC-1142-CA). In de studie werden niet eerder behandelde patiënten met CLL opgenomen die 70 jaar of jonger waren. Er werden 323 patiënten in de studie opgenomen; van hen werden 159 patiënten opgenomen in de therapie met vaste duur bestaande uit 3 cycli IMBRUVICA monotherapie, gevolgd door IMBRUVICA in combinatie met venetoclax gedurende 12 cycli (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week met elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van het schema met vaste duur konden worden herbehandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 60 jaar (bereik 33 tot 71 jaar), 67% was man en 92% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-performancesstatus van 0 (69%) of 1 (31%). Bij *baseline* vertoonde 13% van de patiënten del17p, 18% met del11q, 17% met een del17p/TP53-mutatie, 56% met ongemuteerd IGHV en 19% met een complex karyotype. Bij de beoordeling op risico voor tumorlyssyndroom op *baseline* had 21% van de patiënten een hoge tumorlast.

Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 1% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van $\geq 25 \times 10^9/l$.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1142-CA, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 11 en de percentages van MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt ^a	IMBRUVICA + venetoclax	
	Zonder del17p (N=136)	Alle (N=159)
Algeheel responspercentage (ORR), n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95%-BI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Percentage complete respons (%), n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95%-BI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediane duur van CR, maanden (bereik) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a op basis van beoordeling door IRC

^b algehele respons = CR + CRi + nPR + PR

^c omvat 3 patiënten met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi)

^d een +-teken geeft een *gecensorde* waarneming aan

CR = complete response; CRi = complete respons met incompleet herstel van het merg; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons; NE = niet evalueerbaar

Tabel 12: MRD-negativiteit in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt	IMBRUVICA + venetoclax	
	Zonder Del17p (N=136)	Alle (N=159)
MRD-negativiteit		
Beenmerg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95%-BI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifeer bloed, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95%-BI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling		
Beenmerg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95%-BI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifeer bloed, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95%-BI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD werd beoordeeld met flowcytometrie van het perifere bloed of beenmerg, afhankelijk van het centrale laboratorium.

De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten ($< 1 \times 10^4$).

BI = betrouwbaarheidsinterval

In studie PCYC-1142-CA was het algehele responspercentage op basis van beoordeling door een IRC bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie (n=27) 96,3%; het percentage complete respons was 55,6% en de mediane duur van de complete respons werd niet bereikt (bereik 4,3 tot 22,6 maanden). Het percentage MRD-negativiteit bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie was 3 maanden na voltooiing van de behandeling in beenmerg en perifeer bloed respectievelijk 40,7% en 59,3%.

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax werd geen TLS gemeld.

Patiënten met CLL die minstens één eerdere behandeling kregen

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met CLL werden aangetoond in één niet-gecontroleerde studie en één gerandomiseerde, gecontroleerde studie. In de multicentrische open-labelstudie (PCYC-1102-CA) werden 51 patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL opgenomen, die eenmaal daags 420 mg kregen. IMBRUVICA werd toegediend tot ziekteprogressie of

onaanvaardbare toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 37 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds de diagnose was 80 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik: 1 tot 12 behandelingen). Hiervan werd 92,2% eerder behandeld met een nucleoside-analoog, 98,0% met rituximab, 86,3% met een alkylender middel, 39,2% met bendamustine en 19,6% met ofatumumab. Op baseline had 39,2% van de patiënten Rai stadium IV, 45,1% had *bulky disease* (≥ 5 cm), 35,3% had een 17p-deletie en 31,4% had een 11q-deletie.

ORR werd door de onderzoekers en door de IRC beoordeeld volgens de criteria van de IWCLL uit 2008. Na een mediane follow-upduur van 16,4 maanden, was de ORR volgens de IRC voor de 51 gerecidiveerde of refractaire patiënten 64,7% (95%-BI: 50,1%; 77,6%), allemaal PR. De ORR met inbegrip van PR met lymfocytose was 70,6%. De mediane tijd tot respons was 1,9 maanden. De responsduur varieerde van 3,9 tot 24,2 maanden en meer. De mediane responsduur werd niet bereikt.

Een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase III-onderzoek met IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) werd uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL. Patiënten (n=391) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te krijgen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, ofwel ofatumumab tot maximaal 12 doses (300/2.000 mg). Bij 57 patiënten die gerandomiseerd waren naar ofatumumab volgde na progressie cross-over naar IMBRUVICA. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik: 30 tot 88 jaar), 68% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-*performancesstatus* van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 91 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 13 behandelingen). Op baseline had 58% van de patiënten minstens één tumor van ≥ 5 cm. Bij 32% van de patiënten was een 17p-deletie aanwezig (waarbij 50% van de patiënten de deletie 17p/TP53-mutatie had), bij 24% een 11q-deletie en 47% van de patiënten had ongemuteerde IGHV.

De progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS), zoals beoordeeld door de IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een statistisch significante afname aan van 78% in het risico op overlijden of op progressie. Analyse van de OS toonde een statistisch significante afname van 57% in het risico op overlijden voor patiënten in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1112-CA zijn weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (Studie PCYC-1112-CA)

Eindpunt	IMBRUVICA N = 195	ofatumumab N = 196
Mediane PFS	Niet bereikt	8,1 maanden
	HR = 0,215 [95%-BI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95%-BI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95%-BI: 0,216; 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR met inbegrip van PR met lymfocytose ^d (%)	62,6	4,1

HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = geheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

^a Mediane OS in beide armen niet bereikt. $p < 0,005$ voor OS.

^b Patiënten gerandomiseerd naar ofatumumab werden *gecensord* als ze begonnen met IMBRUVICA – indien van toepassing.

^c Sensitiviteitsanalyse waarin crossover-patiënten van de ofatumumab-arm op de eerste datum van de eerste dosis IMBRUVICA niet *gecensord* werden.

^d Volgens de IRC. Herhaling van CT-scans vereist om de respons te bevestigen.

^e Alle PR's bereikt; $p < 0,0001$ voor ORR.

Mediane *on-study* follow-upduur = 9 maanden

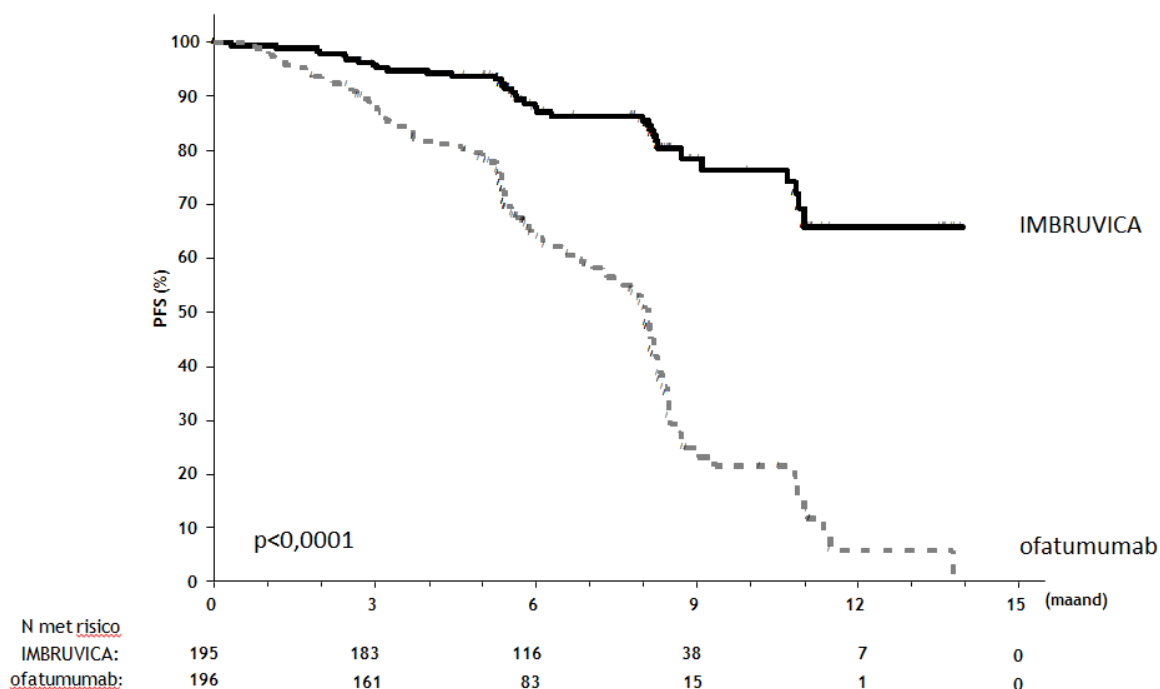
De werkzaamheid was in alle onderzochte subgroepen gelijk, ook bij patiënten met en zonder 17p-deletie, een vooraf vastgestelde stratificatiefactor (tabel 14).

Tabel 14: Subgroepanalyse van PFS (studie PCYC-1112-CA)

	N	Hazard ratio	95%-BI
Alle personen	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nee	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refractaire ziekte aan purine-analoog			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nee	216	0,242	(0,145; 0,404)
Leeftijd			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aantal eerdere behandelingen			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio gebaseerd op niet-gestratificeerde analyse

Figuur 10 toont de Kaplan-Meier-curve voor PFS.

Figuur 10: Kaplan-Meier-curve voor PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA

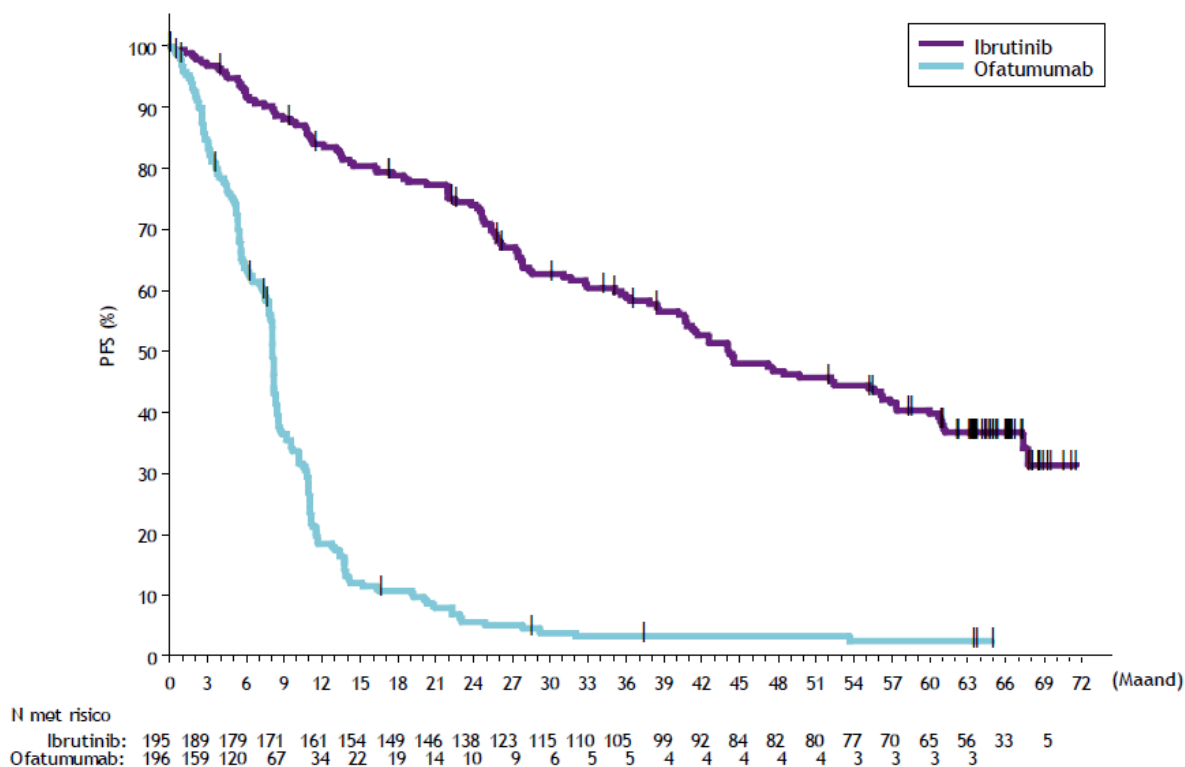
Eindanalyse bij 65 maanden follow-up

Met een mediane *on study* follow-upduur van 65 maanden in studie PCYC-1112-CA werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 85% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane PFS, door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 44,1 maanden [95%-BI (38,47; 56,18)] in de IMBRUVICA-arm en 8,1 maanden [95%-BI (7,79; 8,25)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,15 [95%-BI (0,11; 0,20)]. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 11. De ORR - op basis van het oordeel van de onderzoeker - was 87,7% in de IMBRUVICA-arm, tegenover 22,4% in de ofatumumab-arm. Op het moment van de eindanalyse ontvingen in totaal 133 proefpersonen (67,9%)

van de 196 die oorspronkelijk door randomisatie een behandeling met ofatumumab kregen, een *cross-over*-behandeling met ibrutinib. De mediane PFS2 (tijd van randomisatie tot PFS-event na de eerstvolgende anti-neoplastische behandeling), door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 65,4 maanden [95%-BI (51,61; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm en 38,5 maanden [95%-BI (19,98; 47,24)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,54 [95%-BI (0,41; 0,71)]. De mediane OS was 67,7 maanden (95%-BI (61,0; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm.

Het behandelings-effect van ibrutinib in studie PCYC-1112-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een deletie 17p/TP53-mutatie, deletie 11q en/of ongemuteerd IGHV.

Figuur 11: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA bij eindanalyse met 65 maanden follow-up



Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten die eerder behandeld waren voor CLL werden verder beoordeeld in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met BR versus placebo + BR (studie CLL3001). Patiënten (n = 578) werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag, of naar placebo in combinatie met BR tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Alle patiënten kregen BR gedurende maximaal zes 28-daagse cycli. De dosis bendamustine was 70 mg/m² als intraveneus infuus gedurende 30 minuten op de dagen 2 en 3 van cyclus 1, en op de dagen 1 en 2 van cyclus 2 tot 6, gedurende maximaal 6 cycli. De dosis rituximab die werd gegeven was 375 mg/m² op dag 1 van de eerste cyclus, en 500 mg/m² op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Bij negentig patiënten gerandomiseerd naar placebo + BR volgde cross-over naar IMBRUVICA na ziekteprogressie bevestigd door de IRC. De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 31 tot 86 jaar), 66% was man en 91% was blank. Op baseline hadden alle patiënten een ECOG-performance status van 0 of 1. De mediane tijd vanaf diagnose was 6 jaar en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline had 56% van de patiënten ten minste één tumor van ≥ 5 cm, 26% had del11q.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door de IRC volgens de IWCLL-criteria. Werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3001 zijn weergegeven in tabel 15.

Tabel 15: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (studie CLL3001)

Eindpunt	IMBRUVICA + BR N = 289	placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95%-BI: 0,150, 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95%-BI: 0,385, 1,024]	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

^a Beoordeeld door de IRC.

^b Beoordeeld door de IRC, ORR (complete respons, complete respons met onvolledig beenmergherstel, nodulaire partiële respons, partiële respons).

^c Mediane OS in beide armen niet bereikt.

WM

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM (lymfoplasmacytair lymfoom met excretie van IgM) werden geëvalueerd in een multicentrische, eenarmige open-labelstudie met 63 eerder behandelde patiënten. De mediane leeftijd was 63 jaar (bereik: 44 tot 86 jaar), 76% was man en 95% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 74 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline was de mediane IgM-waarde in serum 3,5 g/dl en 60% van de patiënten had anemie (hemoglobine $\leq$ 11 g/dl of 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 420 mg eenmaal per dag, tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt van deze studie was ORR, beoordeeld door de onderzoeker. De ORR en DOR werden beoordeeld met gebruikmaking van criteria die zijn overgenomen van de *Third International Workshop of WM*. De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: ORR en DOR bij patiënten met WM

	Totaal (N = 63)
ORR (%)	87,3
95%-BI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediane DOR in maanden (bereik)	NB (0,03+; 18,8+)

BI = betrouwbaarheidsinterval; DOR = responsduur (*duration of response*); NB = niet bereikt; MR = *minor response*;

PR = partiële respons; VGPR = *very good partial response*; ORR = MR+PR+VGPR

Mediane *on-study* follow-upduur = 14,8 maanden

De mediane tijd tot respons was 1,0 maand (bereik: 0,7-13,4 maanden).

De resultaten betreffende de werkzaamheid werden ook beoordeeld door een IRC; deze beoordeling liet een ORR zien van 83%, met een VGPR-percentages van 11% en een PR-percentages van 51%.

Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM werden verder onderzocht bij patiënten met therapienaïeve of eerder behandelde WM in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde fase III-studie van IMBRUVICA in combinatie met rituximab versus placebo in combinatie met rituximab (PCYC-1127-CA). Patiënten (n = 150) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag ofwel placebo in combinatie met rituximab te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Rituximab werd wekelijks toegediend in een dosis van 375 mg/m² gedurende 4 opeenvolgende weken (week 1-4), gevolgd door een tweede kuur van wekelijks rituximab gedurende 4 opeenvolgende weken (week 17-20).

De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 36 tot 89 jaar), 66% was man en 79% was blank. Bij *baseline* had 93% van de patiënten een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1, en 7% van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 2. Vijfenvierde procent van de patiënten was therapienaïef en 55% van de patiënten was eerder behandeld. De mediane tijd sinds de diagnose was 52,6 maanden (therapienaïeve patiënten = 6,5 maanden en eerder behandelde patiënten = 94,3 maanden). Onder de eerder behandelde patiënten was het mediane aantal eerdere behandelingen 2 (bereik 1 tot 6 behandelingen). Bij *baseline* was de mediane waarde voor serum-IgM 3,2 g/dl (bereik 0,6 tot 8,3 g/dl), 63% van de patiënten was anemisch (hemoglobine $\leq$ 11 g/dl of 6,8 mmol/l) en MYD88 L265P-mutaties waren aanwezig bij 77% van de patiënten, afwezig bij 13% van de patiënten, en bij 9% van de patiënten kon de mutatiestatus niet bepaald worden.

Bij de primaire analyse, met een mediane follow-up van 26,5 maanden, was de door een IRC beoordeelde PFS-*hazard ratio* 0,20 [95%-BI (0,11; 0,38)]. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten, eerder behandelde patiënten en patiënten met of zonder MYD88 L265P-mutaties waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of 4 werden waargenomen bij 1% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+rituximab en bij 16% van de patiënten behandeld met placebo+rituximab.

Opleving van de tumor in de vorm van toename van IgM trad op bij 8,0% van de proefpersonen in de IMBRUVICA+rituximab-arm en bij 46,7% van de proefpersonen in de placebo+rituximab-arm.

Eindanalyse bij 63 maanden follow-up

De werkzaamheidsresultaten zoals beoordeeld door een IRC op het moment van de eindanalyse van studie PCYC-1127-CA, met een algehele follow-up van 63 maanden, zijn weergegeven in tabel 17. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 12. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten (0,31 [95%-BI (0,14; 0,69)]) en eerder behandelde patiënten (0,22 [95%-BI (0,11; 0,43)]) waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Tabel 17: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse*)

Eindpunt	IMBRUVICA + R N=75	Placebo + R N=75
Progressievrije overleving^{a,b}		
Aantal (%) voorvallen	22 (29)	50 (67)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95%-BI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-waarde	<0,0001	
Tijd tot volgende behandeling		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95%-BI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Beste algehele respons (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Algeheel responspercentage (CR, VGPR, PR, MR)^c (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediane duur van de algehele respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Responspercentage (CR, VGPR, PR)^{c,d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Mediane duur van de respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (1,9+; 58,9+)	Niet bereikt (4,6; 49,7+)
Percentage aanhoudende verbetering in hemoglobine^{c,e} (%)	77,3	42,7

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = *hazard ratio*; MR = *minor response*; PR = partiële respons; R = Rituximab; VGPR = *very good partial response*

* Mediane *on-study* follow-upduur = 49,7 maanden.

^a Beoordeeld door IRC.

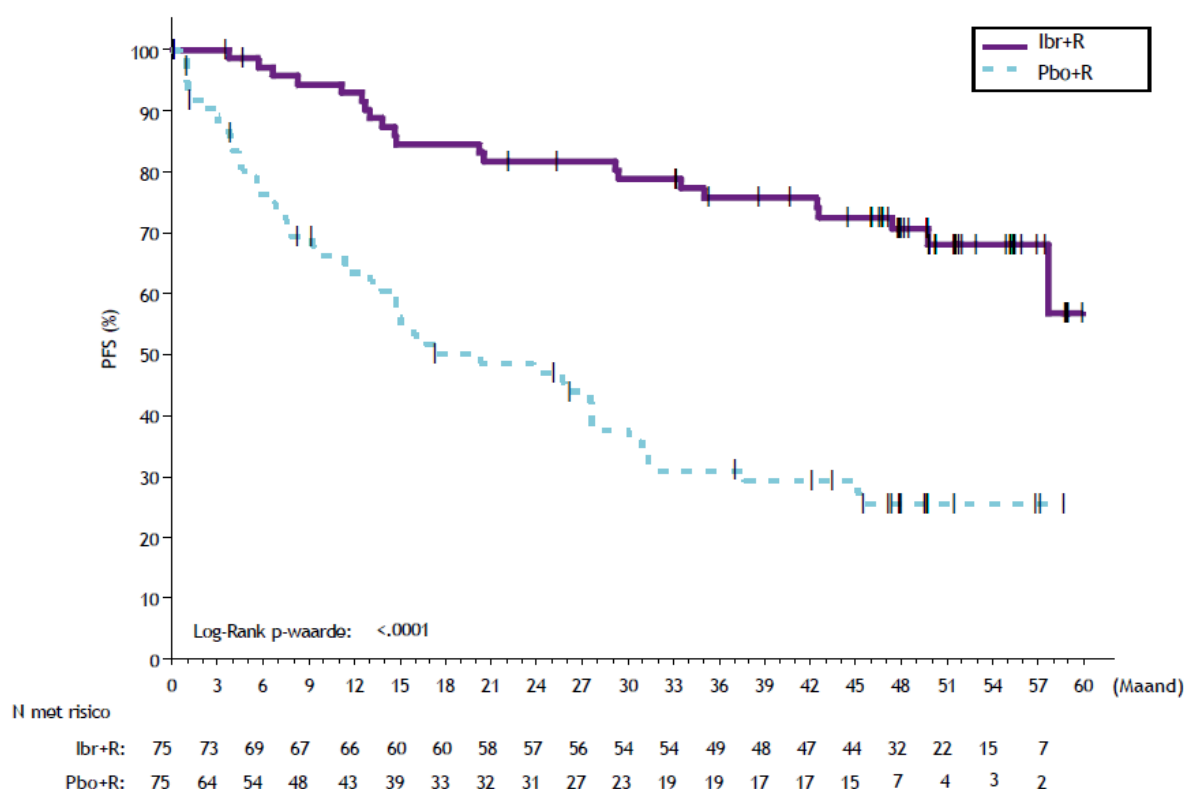
^b Schattingen van de 4-jaars PFS waren 70,6% [95%-BI (58,1; 80,0)] in de IMBRUVICA + R-arm versus 25,3% [95%-BI (15,3; 36,6)] in de placebo + R-arm.

^c p-waarde geassocieerd met responspercentage was < 0,0001.

^d Het responspercentage was bij therapienaïeve patiënten 76% in de IMBRUVICA + R-arm en 41% in de placebo + R-arm. Bij eerder behandelde patiënten was dit respectievelijk 76% en 22%.

^e Gedefinieerd als een toename van ≥ 2 g/dl t.o.v. *baseline*, ongeacht de waarde op *baseline*, of een toename tot > 11 g/dl met een verbetering van $\geq 0,5$ g/dl als de *baseline*-waarde ≤ 11 g/dl was.

Figuur 12: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse)



Studie PCYC-1127-CA had een afzonderlijke monotherapie-arm met 31 patiënten met eerder behandelde WM, bij wie eerdere rituximabbevattende therapie had gefaald en die IMBRUVICA-monotherapie ontvingen. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik 47 tot 90 jaar). Eenentachtig procent van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 en 19% had een *baseline*-ECOG-*performancestatus* van 2. Het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik 1 tot 7 behandelingen). Met een algehele follow-up van 61 maanden, was het responspercentage, door de IRC beoordeeld, in de monotherapie-arm van studie PCYC-1127-CA 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). De mediane duur van de respons was 33 maanden (bereik 2,4 tot 60,2+ maanden). Het algehele responspercentage door de IRC waargenomen in de monotherapie-arm was 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). De mediane duur van algehele respons was 39 maanden (bereik 2,07 tot 60,2+ maanden).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van IMBRUVICA bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfom werden beoordeeld in een tweedelige, multicentrische, open-label fase III-studie (LYM3003) met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason

(RICE)-combinatietherapie, ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie.

In deel 1 van de studie (21 patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar) werd onderzocht welke dosis zou worden gebruikt in deel 2 (51 patiënten in de leeftijd van 3 tot 19 jaar) (zie rubriek 5.2).

In deel 2 werden patiënten 2:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 440 mg/m² per dag (leeftijd jonger dan 12 jaar) of 329 mg/m² (leeftijd 12 jaar en ouder) met achtergrondtherapie, ofwel alleen achtergrondtherapie te krijgen tot voltooiing van 3 behandelcycli, transplantatie, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Aan het primaire eindpunt 'superioriteit van de gebeurtenisvrije overleving (*event-free survival*, EFS)' werd niet voldaan, hetgeen suggereert dat de toevoeging van ibrutinib aan RICE of RVICI geen extra voordeel oplevert (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibrutinib wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met een mediane T_{max} van 1 tot 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid in nuchtere toestand ($n=8$) was 2,9% (90%-BI = 2,1 - 3,9) en verdubbelde bij combinatie met een maaltijd. De farmacokinetiek van ibrutinib verschilt niet significant tussen patiënten met verschillende typen B-celmaligniteiten. De blootstelling aan ibrutinib wordt hoger bij doses tot 840 mg. De *steady state* AUC die bij patiënten met 560 mg werd waargenomen is (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie) 953 ± 705 ng.uur/ml. Toediening van ibrutinib in nuchtere toestand resulteerde in ongeveer 60% van de blootstelling (AUC_{last}) ten opzichte van ofwel 30 minuten voor ofwel 30 minuten na (gevoede toestand) of 2 uur na een vetrijk ontbijt.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen, waren de ratio's van de geometrische gemiddelden (90% BI) ten opzichte van ibrutinib alleen 83% (68-102%), 92% (78-110%) en 38% (26-53%) voor respectievelijk de AUC_{0-24} , AUC_{last} en C_{max} .

Distributie

In vitro bedroeg de reversibele binding van ibrutinib aan menselijk plasma-eiwit 97,3%, onafhankelijk van de concentratie in het bereik van 50 tot 1.000 ng/ml. Het schijnbare verdelingsvolume in de *steady state* ($V_{d,ss}/F$) was ongeveer 10.000 liter.

Metabolisme

Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door CYP3A4, waarbij een dihydrodiolmetaboliet wordt geproduceerd met een remmende activiteit op BTK die ongeveer 15 maal zo laag is als die van ibrutinib zelf. De betrokkenheid van CYP2D6 bij het metabolisme van ibrutinib blijkt minimaal te zijn.

Daarom zijn er geen voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij patiënten met verschillende CYP2D6-genotypes.

Eliminatie

De schijnbare klaring (CL/F) is ongeveer 1.000 liter per uur. De halfwaardetijd van ibrutinib is 4 tot 13 uur.

Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld [¹⁴C]-ibrutinib aan gezonde personen werd ongeveer 90% van de radioactiviteit binnen 168 uur uitgescheiden, waarbij het grootste deel (80%) werd uitgescheiden met de feces en < 10% in de urine. Onveranderd ibrutinib was verantwoordelijk voor ongeveer 1% van het radioactief gelabelde uitscheidingsproduct in de feces en werd niet teruggevonden in de urine.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Populatiefarmacokinetiek gaf aan dat leeftijd de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Pediatrische patiënten

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat de blootstelling aan ibrutinib bij kinderen met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom in de leeftijd van 12 jaar en ouder die een dagelijkse dosis van 329 mg/m² kregen en bij kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot aan 12 jaar die een dagelijkse dosis van 440 mg/m² kregen, in het algemeen binnen het blootstellingsbereik lag dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een dagelijkse dosis van 560 mg toegediend kregen.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat geslacht de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Ras

Er zijn onvoldoende gegevens om het eventuele effect van ras op de farmacokinetiek van ibrutinib te beoordelen.

Lichaamsgewicht

Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat het lichaamsgewicht (bereik: 41-146 kg; gemiddelde [SD]: 83 [19 kg]) een verwaarloosbaar effect had op de klaring van ibrutinib uit de circulatie.

Nierinsufficiëntie

Ibrutinib wordt slechts minimaal via de nieren geklaard; de uitscheiding van metabolieten met de urine is < 10% van de dosis. Er zijn tot op heden geen specifieke studies verricht bij personen met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Ibrutinib wordt omgezet in de lever. Een leverinsufficiëntiestudie werd uitgevoerd bij patiënten zonder kanker, die in nuchtere toestand een eenmalige dosis van 140 mg van het geneesmiddel kregen toegediend. Het effect van de verminderde leverfunctie varieerde aanzienlijk tussen individuen maar gemiddeld werd een 2,7-, 8,2- en 9,8-voudige toename van de blootstelling aan ibrutinib (AUC_{last}) waargenomen bij personen met respectievelijk lichte (n = 6, Child-Pugh klasse A), matig ernstige (n=10, Child-Pugh klasse B) en ernstige leverinsufficiëntie (n = 8, Child-Pugh klasse C). De vrije ibrutinibfractie nam ook toe met de mate van insufficiëntie, met respectievelijk 3,0; 3,8 en 4,8% bij personen met lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie, tegenover 3,3% in het plasma van gepaarde gezonde controles in deze studie. De overeenkomstige toename in blootstelling aan ongebonden ibrutinib (AUC_{unbound, last}) wordt geschat 4,1-, 9,8- en 13-voudig te zijn bij personen met respectievelijk lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met transportsubstraten/-remmers

In vitro-studies gaven aanwijzingen dat ibrutinib geen substraat is van P-gp, noch van andere belangrijke transporters, met uitzondering van OCT2. De dihydrodiolmetaboliet en andere metabolieten zijn P-gp-substraten. Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van BCRP (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende ongewenste effecten werden gezien in studies van 13 weken bij ratten en honden. Er werd aangetoond dat ibrutinib gastro-intestinale effecten induceerde (zachte feces/diarree en/of ontsteking) en lymfoïde depletie bij ratten en honden met in beide diersoorten een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag. Gebaseerd op gemiddelde blootstelling (AUC) bij

de klinische dosis van 560 mg/dag, waren de AUC-ratio's bij de NOAEL respectievelijk 2,6 en 21 bij mannelijke en vrouwelijke ratten; en 0,4 en 1,8 bij mannelijke en vrouwelijke honden. De *Lowest Observed Effect Level* (LOEL) (60 mg/kg/dag) marges waren bij de mannetjeshonden 3,6 maal en bij vrouwtjeshonden 2,3 maal verhoogd. Bij ratten werd een matig ernstige atrofie van de kliercellen in de pancreas (beschouwd als ongewenst) waargenomen bij doses van ≥ 100 mg/kg bij mannelijke ratten (2,6-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) en deze werd niet waargenomen bij vrouwelijke ratten bij doses tot maximaal 300 mg/kg/dag (21,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge). Bij vrouwtjesratten die ≥ 100 mg/kg/dag kregen (20,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) werd een lichte afname gezien van trabeculair en corticaal bot. Alle bevindingen op het maag-darmkanaal, lymfoïd weefsel en bot herstelden na een herstelperiode van 6 tot 13 weken. De bevindingen in de pancreas herstelden gedeeltelijk tijdens vergelijkbare herstelperiodes.

Er zijn geen toxiciteitsstudies uitgevoerd bij juveniele dieren.

Carcinogeniteit/genotoxiciteit

Ibrutinib was niet carcinogeen in een 6 maanden durende studie bij transgene (Tg.rasH2) muizen bij orale doses tot 2.000 mg/kg/dag met een blootstellingsmarge van ongeveer 23 (mannetjes) tot 37 (vrouwtjes) keer de AUC van ibrutinib bij mensen bij een dagelijkse dosis van 560 mg. Ibrutinib heeft geen genotoxische eigenschappen in testen met bacteriën, zoogdiercellen of muizen.

Reproductietoxiciteit

Bij zwangere ratten werd ibrutinib in een dosis van 80 mg/kg/dag geassocieerd met een verhoogd post-implantatieverlies en een verhoogd aantal malformaties van de viscera (hart en grootste bloedvaten) en skeletvariaties bij een blootstellingsmarge die 14 maal hoger was dan de AUC bij patiënten bij een dagelijkse dosis van 560 mg. In een dosis van ≥ 40 mg/kg/dag werd ibrutinib geassocieerd met verlaagde foetale gewichten (AUC-ratio van $\geq 5,6$ ten opzichte van de dagelijkse dosis van 560 mg bij patiënten). Bijgevolg was de foetale NOAEL 10 mg/kg/dag (ongeveer 1,3 maal de AUC van ibrutinib bij een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Bij zwangere konijnen werd ibrutinib in een dosis van 15 mg/kg/dag of hoger geassocieerd met skeletafwijkingen (gefuseerde sternbrae) en ibrutinib in een dosis van 45 mg/kg/dag werd geassocieerd met verhoogd post-implantatieverlies. Ibrutinib veroorzaakte malformaties bij konijnen in een dosis van 15 mg/kg/dag (ongeveer 2,0 maal de blootstelling (AUC) bij patiënten met MCL aan wie ibrutinib 560 mg per dag werd toegediend en 2,8 maal de blootstelling bij patiënten met CLL of WM die ibrutinib ontvingen in een dosis van 420 mg per dag). Bijgevolg was de foetale NOAEL 5 mg/kg/dag (ongeveer 0,7 maal de AUC van ibrutinib in een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (HED 16 mg/kg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Croscarmellosextrakt
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat (E487)

Capsule-omhulsel

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Printinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide (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 sluiting.

Elke doos bevat één fles met 90 of 120 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/001 (90 harde capsules)
EU/1/14/945/002 (120 harde capsules)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2014
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2019

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>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 140 mg bevat 28 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 280 mg bevat 56 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 420 mg bevat 84 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 560 mg bevat 112 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten

Geelgroene tot groene ronde tabletten (9 mm), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '140' is aangegeven.

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

Paarse langwerpige tabletten (15 mm lang en 7 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '280' is aangegeven.

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

Geelgroene tot groene langwerpige tabletten (17,5 mm lang en 7,4 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '420' is aangegeven.

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

Gele tot oranje langwerpige tabletten (19 mm lang en 8,1 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '560' is aangegeven.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL).

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met rituximab of obinutuzumab of venetoclax geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld (zie rubriek 5.1).

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. IMBRUVICA is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met dit geneesmiddel dient te worden ingesteld door en uitgevoerd onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van oncolytische geneesmiddelen.

Dosering

MCL

De aanbevolen dosis voor de behandeling van MCL is 560 mg eenmaal daags.

CLL en WM

De aanbevolen dosis voor de behandeling van CLL en WM, zowel als monotherapie als in combinatietherapie, is 420 mg eenmaal daags (voor details over de combinatietherapieën zie rubriek 5.1).

De behandeling met IMBRUVICA dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. In combinatie met venetoclax voor de behandeling van CLL dient IMBRUVICA te worden toegediend als monotherapie gedurende 3 cycli (1 cyclus is 28 dagen), gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA plus venetoclax. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van venetoclax voor de volledige informatie over de dosering van venetoclax.

Als IMBRUVICA wordt toegediend in combinatie met een anti-CD20-behandeling, wordt het aanbevolen om IMBRUVICA vóór de anti-CD20-behandeling toe te dienen als beide op dezelfde dag worden gegeven.

Dosisaanpassingen

Matige en sterke CYP3A4-remmers veroorzaken verhoogde blootstelling aan ibrutinib (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 280 mg eenmaal daags bij gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers.

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 140 mg eenmaal daags of gedurende maximaal 7 dagen te worden onderbroken bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers.

De behandeling met IMBRUVICA dient te worden onderbroken bij iedere nieuwe of verergerende graad 2 hartfalen, graad 3 hartaritmieën, niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger, neutropenie van graad 3 of hoger met infectie of koorts, of graad 4 hematologische toxiciteit. Hervat de behandeling met IMBRUVICA nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel) met de in onderstaande tabellen aanbevolen dosis.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor niet-cardiale voorvallen staan hieronder beschreven:

Voorval [†]	Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
Graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteiten	Eerste*	begin opnieuw met 560 mg per dag	begin opnieuw met 420 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
Graad 3 of 4 neutropenie met infectie of koorts	Derde	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Vierde	stop met IMBRUVICA	stop met IMBRUVICA

[†] Indeling op basis van de NCI-CTCAE-criteria (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) of de IWCLL-criteria (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) voor hematologische toxiciteiten bij CLL/SLL.

* Bij hervatting van de behandeling opnieuw beginnen met dezelfde of een lagere dosis op basis van een baten/risico-evaluatie. Verlaag de dagelijkse dosis met 140 mg als de toxiciteit opnieuw optreedt.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor gevallen van hartfalen of hartaritmieën staan hieronder beschreven:

Voorval	Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
Graad 2 hartfalen	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Derde	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 hartaritmieën	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag [†]	begin opnieuw met 280 mg per dag [†]
	Tweede	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 of 4 hartfalen	Eerste	stop met IMBRUVICA	
Graad 4 hartaritmieën			

[†] Evalueer de baten en risico's voordat de behandeling wordt hervat.

Gemiste dosis

Als een dosis niet op de geplande tijd is ingenomen, kan deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen. De volgende dag gaat men dan weer naar het normale schema. De patiënt mag geen extra tabletten nemen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen specifieke dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke klinische studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. In de klinische studies met IMBRUVICA zijn patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie behandeld. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan 30 ml/min). De hydratatie dient op peil te worden gehouden en de serumcreatininewaarden dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Dien IMBRUVICA alleen toe aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) als de voordelen opwegen tegen de risico's en controleer de patiënten nauwlettend op toxiciteitsverschijnselen. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. In een leverinsufficiëntiestudie lieten gegevens een verhoogde blootstelling aan ibrutinib zien (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A), is de aanbevolen dosis 280 mg per dag. Voor patiënten met een matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), is de aanbevolen dosis 140 mg per dag. Controleer patiënten op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing. Toediening van IMBRUVICA aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) wordt niet aangeraden.

Ernstige hartziekte

Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van de klinische studies met IMBRUVICA.

Pediatrische patiënten

IMBRUVICA wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij patiënten met rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

IMBRUVICA moet eenmaal daags, steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip, oraal worden ingenomen met een glas water. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water en mogen niet worden gebroken en er mag niet op worden gekauwd. IMBRUVICA mag niet worden ingenomen met grapefruit-/pompelmoessap of zure sinaasappels (pomerans) (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met IMBRUVICA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsgerelateerde voorvallen

Bij patiënten die met IMBRUVICA waren behandeld, zijn meldingen geweest van bloedingen, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van bloedingen zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van bloedingen, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorragie en hematurie.

Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend.

Het gelijktijdig gebruik van ofwel anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen (plaatjesaggregatieremmers) met IMBRUVICA verhoogt het risico op ernstige bloedingen. Met anticoagulantia werd een hoger risico op ernstige bloedingen vastgesteld dan met

plaatjesaggregatiereemers. Overweeg de risico's en de voordelen van behandeling met anticoagulantia of met plaatjesaggregatiereemers wanneer deze gelijktijdig met IMBRUVICA worden toegediend. Controleer op klachten en symptomen van bloeding.

Supplementen zoals visolie en vitamine E-preparaten dienen vermeden te worden.

IMBRUVICA dient ten minste 3 tot 7 dagen voor en na een operatie te worden onderbroken, afhankelijk van het type operatie en het bloedingsrisico.

Het mechanisme van aan bloeding gerelateerde voorvallen is niet helemaal duidelijk. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met congenitale hemorragische diathese.

Leukostase

Er zijn gevallen van leukostase gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Een groot aantal circulerende lymfocyten (> 400.000/microliter) kan een verhoogd risico betekenen. Overweeg om IMBRUVICA tijdelijk te stoppen. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. Geef ondersteunende zorg, inclusief hydratatie en/of cytoreductie (*debulking*), indien geïndiceerd.

Miltruptuur

Er zijn gevallen van miltruptuur gemeld na het stoppen met de behandeling met IMBRUVICA. De ziektestatus en de grootte van de milt dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (bijvoorbeeld met klinisch onderzoek, echografie) wanneer de behandeling met IMBRUVICA wordt onderbroken of gestopt. Patiënten die pijn ontwikkelen in de linker bovenbuik of aan de schouderpunt dienen te worden geëvalueerd en een diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen.

Infecties

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn infecties waargenomen (inclusief sepsis, neutropene sepsis, en bacteriële, virale of schimmelinfecties). Enkele van deze infecties gingen gepaard met ziekenhuisopname en overlijden. De meeste patiënten met fatale infecties hadden ook neutropenie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op koorts, afwijkende leverfunctietesten, neutropenie en infecties en indien geïndiceerd dient een passende anti-infectieve therapie te worden ingesteld. Overweeg profylaxe, in overeenstemming met de standaardzorg, bij patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties.

Er zijn gevallen gemeld van invasieve schimmelinfecties na het gebruik van ibrutinib, waaronder gevallen van aspergillose, cryptokokkose en infecties met *Pneumocystis jiroveci*. Gemelde gevallen van invasieve schimmelinfecties waren geassocieerd met dodelijke afloop.

Na gebruik van ibrutinib binnen de context van een eerdere of gelijktijdig toegepaste immunosuppressieve therapie zijn er gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder gevallen met een fatale afloop. Bij patiënten met nieuw optredende of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten of symptomen moeten artsen in de differentiële diagnose rekening houden met PML. Als PML wordt vermoed, moeten de juiste diagnostische beoordelingen worden uitgevoerd en de behandeling opgeschort tot PML is uitgesloten. In geval van enige twijfel dienen zowel verwijzing naar een neuroloog als passende diagnostische bepalingen voor PML, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast, testen van de cerebrospinale vloeistof (CSF) op JC virus DNA en herhaalde neurologische onderzoeken te worden overwogen.

Voorvallen met betrekking tot de lever

Gevalen van hepatotoxiciteit, reactivatie van hepatitis B en gevallen van hepatitis E, mogelijk chronisch, traden op bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. Leverfalen, waaronder fatale gevallen, is opgetreden bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. De leverfunctie en de virale hepatitis-status dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld. Patiënten dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gemonitord op veranderingen in leverfunctieparameters. Wanneer klinisch geïndiceerd dienen *viral load*- en serologische testen voor infectieuze hepatitis te worden uitgevoerd volgens de lokale medische

richtlijnen. Overweeg een consultatie met een hepatoloog voor de behandeling van patiënten bij wie voorvallen met betrekking tot de lever zijn vastgesteld.

Cytopenieën

Optredend tijdens de behandeling zijn graad 3- of 4-cytopenieën (neutropenie, trombocytopenie en anemie) gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Voer elke maand een complete bloedtelling uit.

Interstitiële longziekte (ILD)

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn gevallen van ILD gemeld. Monitor patiënten op longklachten die kunnen duiden op ILD. Stop met IMBRUVICA en behandel ILD op de juiste wijze als er zich symptomen ontwikkelen. Overweeg de risico's en voordelen van behandeling met IMBRUVICA en volg de richtlijnen voor dosisaanpassing als de symptomen aanhouden.

Hartaritmieën en hartfalen

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA hebben zich fatale en ernstige hartaritmieën en hartfalen voorgedaan. Patiënten met een gevorderde leeftijd, met een *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus* ≥ 2 of met cardiale comorbiditeiten kunnen een groter risico hebben op voorvallen, waaronder plotselinge fatale cardiale voorvallen. Atriumfibrilleren, atriumflutter, ventriculaire tachyritmie en hartfalen zijn gemeld, in het bijzonder bij patiënten met acute infecties of cardiale risicofactoren, waaronder hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van hartaritmie.

Voordat met IMBRUVICA wordt begonnen, dient een passende klinische beoordeling van de cardiale voorgeschiedenis en de hartfunctie te worden uitgevoerd. Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van klinische achteruitgang van de hartfunctie en klinisch te worden behandeld. Overweeg voor patiënten bij wie er zorgen zijn over het cardiovasculair functioneren verder onderzoek (bijv. ECG, echocardiogram), indien aangewezen.

Beoordeel bij patiënten met relevante risicofactoren voor cardiale voorvallen de verhouding tussen voordelen en risico's zorgvuldig voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld; alternatieve behandeling kan worden overwogen.

Bij patiënten die klachten en/of symptomen ontwikkelen van ventriculaire tachyritmie dient IMBRUVICA tijdelijk gestaakt te worden en dient een grondige evaluatie van de verhouding tussen klinische voordelen en risico's plaats te vinden alvorens de behandeling eventueel te hervatten.

Bij patiënten met reeds bestaand atriumfibrilleren die behandeling met anticoagulantia nodig hebben, moeten alternatieve behandelopties voor IMBRUVICA worden overwogen. Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens de behandeling met IMBRUVICA, moet het risico op trombo-embolische ziekten grondig worden beoordeeld. Bij patiënten met een hoog risico en bij wie alternatieven voor IMBRUVICA niet geschikt zijn, moet een streng gecontroleerde behandeling met anticoagulantia worden overwogen.

Patiënten dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hartfalen. In enkele van deze gevallen verdween of verbeterde het hartfalen na stopzetten of dosisvermindering van IMBRUVICA.

Cerebrovasculaire accidenten

Gevalen van cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval en ischemische beroerte inclusief dodelijke afloop zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA, met en zonder gelijktijdige atriumfibrillatie en/of hypertensie. Onder de gevallen waarbij een latentie werd gemeld tussen het begin van de behandeling met IMBRUVICA en het begin van ischemische aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, bedroeg deze in de meeste gevallen enkele maanden (meer dan 1 maand in 78% en meer dan 6 maanden in 44% van de gevallen), hetgeen de noodzaak van regelmatige monitoring van patiënten benadrukt (zie rubriek 4.4 Hartaritmie en hypertensie en rubriek 4.8).

Tumorlyssyndroom

Bij behandeling met IMBRUVICA is melding gemaakt van het tumorlyssyndroom (TLS). Patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de behandeling hebben een verhoogd risico op het tumorlyssyndroom. Volg patiënten nauwgezet op en neem geschikte voorzorgsmaatregelen.

Niet-melanome huidkanker

In *gepoolde* vergelijkende, gerandomiseerde fase III-studies werden gevallen van niet-melanome huidkanker vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA dan bij patiënten die werden behandeld met vergelijkende middelen. Monitor patiënten op het optreden van niet-melanome huidkanker.

Hypertensie

Hypertensie is voorgekomen bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met IMBRUVICA worden behandeld, dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden en antihypertensieve therapie te worden ingesteld of aangepast gedurende de behandeling met IMBRUVICA zoals aangewezen.

Hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH)

Er zijn gevallen van HLH gemeld (waaronder fatale gevallen) bij patiënten die waren behandeld met IMBRUVICA. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immuunactivering, gekenmerkt door klinische klachten en symptomen van extreme systemische ontsteking. HLH wordt gekenmerkt door koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hoog serumferritine en cytopeniën. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van HLH. Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immuunactivering ontwikkelen, dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd, en een diagnose van HLH dient te worden overwogen.

Interacties met geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-remmers met IMBRUVICA kan leiden tot verhoogde blootstelling aan ibrutinib en bijgevolg tot een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening met CYP3A4-inducerende middelen leiden tot verminderde blootstelling aan IMBRUVICA en bijgevolg tot een risico op gebrek aan werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdige toediening van IMBRUVICA met sterke CYP3A4-remmers en sterke of matige CYP3A4-inducerende middelen waar mogelijk te worden vermeden en dient gelijktijdige toediening alleen te worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's. Indien een CYP3A4-remmer moet worden gebruikt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Als een CYP3A4-inducerend middel moet worden gebruikt, controleer de patiënten dan nauwlettend op verschijnselen van gebrek aan werkzaamheid van IMBRUVICA.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zolang ze IMBRUVICA innemen (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door het cytochroom P450-enzym 3A4 (CYP3A4).

Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verhogen

Gelijktijdig gebruik van IMBRUVICA en geneesmiddelen die CYP3A4 sterk of matig remmen, kunnen de blootstelling aan ibrutinib verhogen en sterke CYP3A4-remmers dienen te worden vermeden.

Sterke CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een zeer sterke CYP3A4-remmer, aan 18 nuchtere gezonde personen, verhoogde de blootstelling ($C_{\max}$ en AUC) aan ibrutinib respectievelijk 29- en 24-voudig. Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de sterke CYP3A4-remmer claritromycine de AUC van ibrutinib met een factor 14 kan verhogen. Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer voriconazol de $C_{\max}$ met een factor 6,7 en de AUC met een factor 5,7. Sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycine, telitromycine, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol en posaconazol) dienen te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en het nodig is een sterke CYP3A4-remmer te gebruiken, verlaag dan de IMBRUVICA-dosis tot 140 mg voor de duur van het gebruik van de remmer of schort IMBRUVICA tijdelijk op (gedurende 7 dagen of minder). Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Matige CYP3A4-remmers

Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de CYP3A4-remmer erytromycine de $C_{\max}$ met een factor 3,4 en de AUC met een factor 3,0. Als een matige CYP3A4-remmer (bijvoorbeeld fluconazol, erytromycine, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron en dronedaron) geïndiceerd is, verlaag de IMBRUVICA-dosis dan tot 280 mg voor de duur van het gebruik van de remmer. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Lichte CYP3A4-remmers

Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de lichte CYP3A4-remmers azitromycine en fluvoxamine de AUC van ibrutinib < 2-voudig kunnen verhogen. Bij combinatie met lichte remmers is geen dosisaanpassing vereist. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing.

Gelijktijdige toediening van grapefruit-/pompelmoessap, dat CYP3A4-remmers bevat, bij acht gezonde personen, verhoogde de blootstelling ($C_{\max}$ en AUC) van ibrutinib met respectievelijk ongeveer een factor 4 en 2. Grapefruit/pompelmoes en zure sinaasappels (pomerans) dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden vermeden, aangezien deze vruchten matige CYP3A4-remmers bevatten (zie rubriek 4.2).

Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verlagen

Toediening van IMBRUVICA met middelen die CYP3A4 induceren, kan de plasmaconcentraties van ibrutinib verlagen.

Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterk CYP3A4-inducerend middel, aan 18 nuchtere gezonde personen, verminderde de blootstelling ($C_{\max}$ en AUC) aan ibrutinib respectievelijk met 92 en 90%. Vermijd gelijktijdige toediening van sterk of matig CYP3A4-inducerende middelen (bijvoorbeeld carbamazepine, rifampicine, fenytoïne). Middelen die sint-janskruid bevatten, zijn gecontra-indiceerd tijdens behandeling met IMBRUVICA, aangezien deze de werkzaamheid kunnen verminderen. Overweeg andere middelen met minder inducerende activiteit op CYP3A4. Als het voordeel opweegt tegen het risico en een sterk of matig CYP3A4-inducerend middel gebruikt moet worden, controleer de patiënt dan nauwlettend op gebrek aan werkzaamheid (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Mild inducerende middelen kunnen gelijktijdig met IMBRUVICA worden gebruikt maar patiënten dienen te worden gecontroleerd op mogelijk verlies van werkzaamheid.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Een lagere $C_{\max}$ is waargenomen bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen (zie rubriek 5.2). Het is niet aangetoond dat de lagere $C_{\max}$ van klinisch belang zou zijn, en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (bijv. protonpompremmers), zijn zonder beperkingen gebruikt in de klinische registratiestudies.

Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door ibrutinib

Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van *breast cancer resistance protein* (BCRP). Aangezien er over deze interactie geen klinische gegevens beschikbaar zijn, kan het niet worden uitgesloten dat ibrutinib na een therapeutische dosis intestinaal P-gp en BCRP zou kunnen remmen. Om een eventuele interactie in het maagdarmkanaal tot een minimum te beperken, dienen oraal toegediende substraten van P-gp of BCRP met een smalle therapeutische marge, zoals digoxine of methotrexaat, ten minste 6 uur voor of na IMBRUVICA te worden ingenomen. Ibrutinib kan ook BCRP in de lever remmen en de blootstelling aan geneesmiddelen die BCRP-gemedieerde hepatische efflux ondergaan, zoals rosuvastatine, verhogen.

In studies met ibrutinib (420 mg) in combinatie met venetoclax (400 mg) bij patiënten met CLL werd een verhoging waargenomen in de blootstelling aan venetoclax (ongeveer 1,8-voudig op basis van de AUC) in vergelijking met gegevens over venetoclax monotherapie.

In een geneesmiddelinteractiestudie bij patiënten met B-cel-maligniteiten had een eenmalige dosis van 560 mg ibrutinib geen betekenisvol klinisch effect op de blootstelling aan het CYP3A4-substraat midazolam. In dezelfde studie had een behandeling gedurende 2 weken met ibrutinib 560 mg per dag geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel), het CYP3A4-substraat midazolam of het CYP2B6-substraat bupropion.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Op basis van bevindingen bij dieren kan IMBRUVICA schade veroorzaken aan de foetus als het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Vrouwen dienen te voorkomen dat ze zwanger worden zolang ze IMBRUVICA gebruiken en tot 3 maanden na het eind van de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang ze IMBRUVICA gebruiken en gedurende drie maanden na het stoppen met de behandeling.

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of ibrutinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met IMBRUVICA.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (Humane Equivalente Dosis [HED] 16 mg/kg/dag) (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ibrutinib op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

IMBRUVICA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij enkele patiënten die IMBRUVICA gebruikten, zijn vermoeidheid, duizeligheid en asthenie gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid van een patiënt en zijn/haar vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren diarree, neutropenie, skeletspierstelselpijn, hemorragie (bijv. blauwe plek), rash, nausea, trombocytopenie, artralgie en bovensteluchtweginfectie. De vaakst voorkomende graad 3/4 bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren neutropenie, lymfocytose, trombocytopenie, hypertensie en pneumonie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1.981 patiënten behandeld met IMBRUVICA in vier klinische fase II-studies en acht gerandomiseerde fase III-studies en uit postmarketingervaring. Patiënten die werden behandeld voor MCL in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 560 mg eenmaal daags en patiënten die werden behandeld voor CLL of WM in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 420 mg eenmaal daags. Alle patiënten in klinische studies kregen IMBRUVICA tot er ziekteprogressie optrad of tot ze het middel niet langer verdroegen, behalve in studies met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax, waarin patiënten een behandeling met een vaste duur kregen (studie CLL3011 en PCYC-1142-CA). De mediane duur van de behandeling met IMBRUVICA in de gepoolde dataset was 14,7 maanden. De mediane duur van de behandeling voor CLL/SLL was 14,7 maanden (tot 52 maanden), voor MCL 11,7 maanden (tot 28 maanden) en voor WM was dit 21,6 maanden (tot 37 maanden).

Bijwerkingen bij patiënten behandeld met ibrutinib voor B-celmaligniteiten en postmarketingbijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of bij postmarketingopvolging bij patiënten met B-celmaligniteiten[†]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (Alle graden)	Bijwerking	Alle graden (%)	$\geq$ Graad 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie ^{*, #}	12	7
		Bovensteluchtweginfectie	21	1
		Huidinfectie [*]	15	2
	Vaak	Sepsis ^{*, #}	3	3
		Urineweginfectie	9	1
		Sinusitis [*]	9	1
	Soms	Cryptokokken-infecties [*]	< 1	0
		<i>Pneumocystis</i> -infecties ^{*, #}	< 1	< 1
		<i>Aspergillus</i> -infecties [*]	< 1	< 1
		Hepatitis B-reactivatie ^{@, #}	< 1	< 1
Neoplasma's, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker [*]	5	1
		Basaalcelcarcinoom	3	< 1
		Plaveiselcelcarcinoom	1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie [*]	39	31
		Trombocytopenie [*]	29	8
		Lymfocytose [*]	15	11
	Vaak	Febriele neutropenie	4	4
		Leukocytose	4	4
	Zelden	Leukostasesyndroom	< 1	< 1
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte ^{*, #}	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperurikemie	9	1
	Soms	Tumorlyssyndroom	1	1

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Hoofdpijn	12 19	< 1 1
	Vaak	Perifere neuropathie*	7	< 1
	Soms	Cerebrovasculair accident [#]	< 1	< 1
		Vorbijgaande ischemische aanval	< 1	< 1
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig	6	0
	Soms	Ooghemorragie [†]	< 1	0
Hartaandoeningen	Vaak	Hartfalen*, [#]	2	1
		Atriumfibrilleren	8	4
	Soms	Ventriculaire tachyritmie*, [#] Hartstilstand [#]	1 < 1	< 1 < 1
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie*, [#]	35	1
		Blauwe plek*	27	< 1
		Hypertensie*	18	8
	Vaak	Epistaxis Petechiae	9 7	< 1 0
	Soms	Subduraal hematoom [#]	1	< 1
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	47	4
		Braken	15	1
		Stomatitis*	17	1
		Nausea	31	1
		Constipatie	16	< 1
		Dyspepsie	11	< 1
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfalen*, [#]	< 1	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash*	34	3
	Vaak	Urticaria	1	< 1
		Erytheem	3	< 1
		Onychoclasia	4	0
	Soms	Angio-oedeem	< 1	< 1
		Panniculitis*	< 1	< 1
		Neutrofiele dermatosen*	< 1	< 1
		Pyogeen granuloom	< 1	0
		Cutane vasculitis	< 1	0
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom	< 1	< 1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie	24	2
		Spierspasmen	15	< 1
		Skeletspierstelselpijn*	36	3
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Acuut nierletsel [#]	< 2	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	19	1
		Perifeer oedeem	16	1
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed creatinine verhoogd	10	< 1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.

* Omvat meerdere bijwerkingstermen.

‡ In sommige gevallen geassocieerd met verlies van gezichtsvermogen.

Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

@ Lower level term (LLT) gebruikt voor de selectie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld voor B-celmaligniteiten stopte 6% met de behandeling, voornamelijk omwille van bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren onder andere pneumonie, atriumfibrilleren, neutropenie, rash, trombocytopenie en hemorragie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 8% van de patiënten.

Ouderen

Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 50% 65 jaar of ouder.

Pneumonie van graad 3 of hoger (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 4% van de patiënten jonger dan 65 jaar) en trombocytopenie (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 5% van de patiënten jonger dan 65 jaar) kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA.

Veiligheid op lange termijn

De gegevens over de veiligheid van langdurige behandeling met IMBRUVICA over 5 jaar, afkomstig van 1.284 patiënten (therapiënaïeve patiënten met CLL/SLL n=162, gerecidiveerd/refractair CLL/SLL n=646, gerecidiveerd/refractair MCL n=370 en WM n=106) werden geanalyseerd. De mediane duur van behandeling voor CLL/SLL was 51 maanden (bereik: 0,2 tot 98 maanden), waarbij respectievelijk 70% en 52% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van de behandeling voor MCL was 11 maanden (bereik: 0 tot 87 maanden) waarbij respectievelijk 31% en 17% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van behandeling voor WM was 47 maanden (bereik: 0,3 tot 61 maanden) waarbij respectievelijk 78% en 46% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. Het algehele bekende veiligheidsprofiel van patiënten die waren blootgesteld aan IMBRUVICA bleef consistent, afgezien van een stijgende prevalentie van hypertensie, en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. De prevalentie van hypertensie van graad 3 of hoger was 4% (jaar 0-1), 7% (jaar 1-2), 9% (jaar 2-3), 9% (jaar 3-4) en 9% (jaar 4-5). De algehele incidentie over de periode van 5 jaar was 11%.

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid is gebaseerd op gegevens uit een fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason (RICE)-combinatietherapie, ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie, of alleen achtergrondtherapie bij pediatrische en jongvolwassen patiënten (leeftijd van 3 tot 19 jaar) met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom (zie rubriek 5.1). Er werden geen nieuwe bijwerkingen gezien in deze studie.

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 zijn beperkte gegevens over de effecten van overdosering met IMBRUVICA. In de fase I-studie, waarin patiënten maximaal 12,5 mg/kg/dag (1.400 mg/dag) kregen, werd geen maximale verdraagbare dosis bereikt. In een andere studie trad bij één gezond persoon die behandeld werd met 1.680 mg een reversibele graad 4 verhoging van leverenzymen [aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT)] op. Er is geen specifiek antidotum tegen IMBRUVICA. Patiënten die meer hebben ingenomen dan de aanbevolen dosis, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden en de juiste ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EL01.

Werkingsmechanisme

Ibrutinib is een klein molecuul en krachtige remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Ibrutinib vormt een covalente binding met een cysteïneresidu (Cys-481) op de actieve plaats van BTK, hetgeen

leidt tot aanhoudende remming van de enzymactiviteit van BTK. BTK behoort tot de Tec-kinase-familie en is een belangrijk signaalmolecuul in de routes van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en de cytokinereceptor. De BCR-route speelt een rol bij de pathogenese van diverse soorten B-cel-maligniteiten, waaronder MCL, diffuus grootcellig B-cel-lymfoom (DLBCL), folliculair lymfoom en CLL. De cruciale rol van BTK bij signalering via de oppervlaktereceptoren op de B-cellen leidt tot activatie van routes die noodzakelijk zijn voor de circulatie, chemotaxis en adhesie van de B-cellen. Preklinische studies hebben aangetoond dat ibrutinib zowel *in vivo* de proliferatie en overleving van maligne B-cellen als *in vitro* de celmigratie en adhesie van substraten effectief remt.

In preklinische tumormodellen resulteerde de combinatie van ibrutinib en venetoclax in verhoogde cel-apoptose en antitumoractiviteit in vergelijking met elk van deze middelen alleen. BTK-remming door ibrutinib verhoogt de afhankelijkheid van CLL-cellen van BCL-2, een route voor celoverleving, terwijl venetoclax BCL-2 remt, wat tot apoptose leidt.

Lymfocytose

Na het begin van de behandeling met IMBRUVICA is bij ongeveer drie kwart van de patiënten met CLL een reversibele toename waargenomen in het aantal lymfocyten (namelijk een toename van $\geq 50\%$ vanaf baseline en een absoluut aantal van $> 5.000/\text{microliter}$), vaak gepaard gaande met afname van lymfadenopathie. Dit effect werd ook waargenomen bij ongeveer één derde van de patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL die met IMBRUVICA werden behandeld. Deze waargenomen lymfocytose is een farmacodynamisch effect en dient – zonder andere klinische bevindingen – niet te worden beschouwd als progressieve ziekte. Bij beide soorten ziekten is typerend dat lymfocytose tijdens de eerste maand van de behandeling met IMBRUVICA optreedt en – eveneens typerend – verdwijnt binnen een mediane tijd van 8,0 weken bij patiënten met MCL en 14 weken bij patiënten met CLL. Bij enkele patiënten is een grote toename in het aantal circulerende lymfocyten (bijvoorbeeld $> 400.000/\text{microliter}$) waargenomen.

Lymfocytose werd niet waargenomen bij patiënten met WM die werden behandeld met IMBRUVICA.

In-vitro-plaatjesaggregatie

In een *in vitro*-onderzoek vertoonde ibrutinib remming van collageen-geïnduceerde plaatjesaggregatie. Ibrutinib vertoonde geen betekenisvolle remming van plaatjesaggregatie bij gebruik van andere plaatjesaggregatieagonisten.

Effect op QT/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie

Het effect van ibrutinib op het QTc-interval werd geëvalueerd bij 20 gezonde mannelijke en vrouwelijke personen in een diepgaande gerandomiseerde, dubbelblinde QT-studie met placebo en positieve controlemiddelen. Bij een supratherapeutische dosis van 1.680 mg verlengde ibrutinib het QTc-interval niet in enige klinisch relevante mate. De hoogste bovengrens van het 2-zijdige 90%-BI voor de bij baseline gecorrigeerde gemiddelde verschillen tussen ibrutinib en placebo lag onder de 10 ms. In hetzelfde onderzoek werd een concentratieafhankelijke verkorting van het QTc-interval waargenomen (-5,3 ms [90%-BI: -9,4, -1,1] bij een C_{max} van 719 ng/ml na de supratherapeutische dosis van 1.680 mg).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

MCL

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL werden beoordeeld in één enkele open-label, multicentrische fase II-studie (PCYC-1104-CA) met 111 patiënten. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 40 tot 84 jaar), 77% was man en 92% was blank. Patiënten met een ECOG-performancestatus van 3 of hoger werden uitgesloten van de studie. De mediane tijd sinds de diagnose was 42 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik: 1 tot 5 behandelingen). Hiervan werd 35% eerder behandeld met een hogedosis-chemotherapie, 43% met bortezomib, 24% met lenalidomide, en 11% met autologe of allogene stamceltransplantie. Op baseline had 39% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 49% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI) en 72% had bij screening gevorderde ziekte (extranodulair en/of met betrokkenheid van beenmerg).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 560 mg eenmaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorrespons werd beoordeeld volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Het primaire eindpunt in deze studie was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*; ORR). De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: ORR en DOR bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (Studie PCYC-1104-CA)

	Totaal N=111
ORR (%)	67,6
95%-BI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediane DOR (CR+PR) (maanden)	17,5 (15,8; NB)
Mediane tijd tot initiële respons, maanden (bereik)	1,9 (1,4-13,7)
Mediane tijd tot CR, maanden (bereik)	5,5 (1,7-11,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = responsduur (*duration of response*); ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PR = partiële respons; NB = niet bereikt

De gegevens over de werkzaamheid werden verder beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC). Deze beoordeling toonde een ORR van 69%, met 21% complete respons (CR) en 48% partiële respons (PR). De mediane responsduur zoals berekend door de IRC was 19,6 maanden.

De algehele respons op IMBRUVICA was onafhankelijk van de eerdere behandeling – met onder andere bortezomib en lenalidomide – of van onderliggende risico-/prognostische factoren, *bulky disease*, geslacht of leeftijd.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met MCL werden beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase III-studie met 280 patiënten die ten minste één eerdere behandeling kregen (studie MCL3001). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel een eenmaaldaagse orale dosis van 560 mg IMBRUVICA gedurende 21 dagen, ofwel naar 175 mg temsirolimus intraveneus toegediend op de dagen 1, 8, 15 van de eerste cyclus gevolgd door 75 mg op de dagen 1, 8, 15 van iedere volgende cyclus van 21 dagen. In beide armen werd de behandeling voortgezet tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 34 tot 88 jaar), 74% was man en 87% was blank. De mediane tijd vanaf diagnose was 43 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 9 behandelingen), waaronder 51% met eerdere hoge-dosis chemotherapie, 18% eerder behandeld met bortezomib, 5% eerder behandeld met lenalidomide en 24% met een eerdere stamceltransplantatie. Op baseline had 53% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 21% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI), 60% had bij screening extranodale ziekte en bij 54% kwam beenmerginfiltratie voor.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door een IRC volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Werkzaamheidsresultaten voor studie MCL3001 zijn weergegeven in tabel 3 en de Kaplan-Meier-curve voor PFS is weergegeven in figuur 1.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (studie MCL3001)

Eindpunt	IMBRUVICA N=139	temsirolimus N=141
PFS ^a		
Mediane PFS (95%-BI), (maanden)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR=0,43 [95%-BI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4

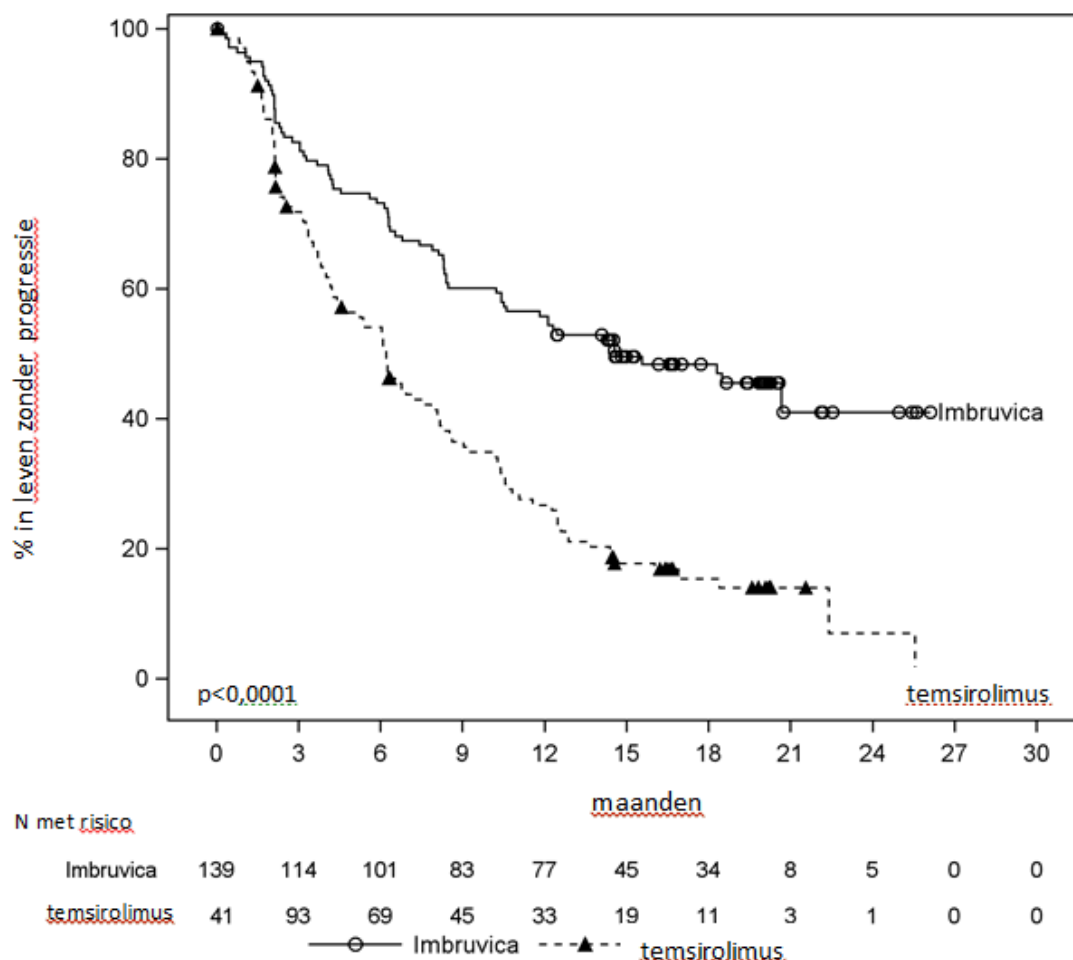
p-waarde	p < 0,0001
----------	------------

NE = niet te schatten (*not estimable*); HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

^a beoordeeld door de IRC.

Een kleiner deel van de met ibrutinib behandelde patiënten ervaarde een klinisch relevante verergering van symptomen van lymfoom (27% versus 52%) en de verergering van de symptomen verliep trager bij ibrutinib dan bij temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie MCL3001



CLL

Patiënten die niet eerder zijn behandeld voor CLL

Monotherapie

Een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase III-studie (PCYC-1115-CA) van IMBRUVICA versus chloorambucil werd uitgevoerd bij therapienaïeve patiënten met CLL die 65 jaar of ouder waren. Patiënten tussen 65 en 70 jaar moesten minstens één co-morbiditeit hebben die het gebruik van eerstelijns-chemo-immunotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab uitsloot. Patiënten (n=269) werden 1:1 gerandomiseerd naar het krijgen van ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, ofwel chloorambucil met een startdosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, met een maximum van 12 cycli, waarbij de dosis bij eenzelfde patiënt mocht worden verhoogd tot maximaal 0,8 mg/kg, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Na bevestigde ziekteprogressie konden patiënten op chloorambucil overstappen op ibrutinib.

De mediane leeftijd was 73 jaar (bereik 65 tot 90 jaar), 63% was man en 91% was blank. Van de patiënten had 91% op *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 en 9% had een ECOG-*performancestatus* van 2. In de studie werden 269 patiënten met CLL opgenomen. Bij *baseline*

had 45% een gevorderd klinisch stadium (Rai Stadium III of IV), had 35% van de patiënten minstens één tumor ≥ 5 cm, had 39% anemie, 23% trombocytopenie, 65% verhoogde $\beta 2$ microglobuline van > 3.500 mcg/l, 47% een CrCL < 60 ml/min, vertoonde 20% van de patiënten del11q, vertoonde 6% van de patiënten de del17p/tumor-proteïne 53 (TP53)-mutatie en vertoonde 44% van de patiënten ongemuteerde *immunoglobulin heavy chain variable region* (IGHV).

Progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een IRC overeenkomstig de criteria van de *International Workshop on CLL* (IWCLL) wees op een statistisch significante reductie van 84% in het risico op overlijden of progressie in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1115-CA zijn weergegeven in tabel 4 en de Kaplan-Meier-curves van de PFS en de OS zijn weergegeven in respectievelijk Figuur 2 en 3.

Er was een statistisch significante, aanhoudende verbetering in bloedplaatjes of hemoglobine in de ITT-populatie ten gunste van ibrutinib versus chloorambucil. Bij patiënten met een cytopenie op *baseline* was de aanhoudende hematologische verbetering: bloedplaatjes 77,1% versus 42,9%; hemoglobine 84,3% versus 45,5% voor respectievelijk ibrutinib en chloorambucil.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1115-CA

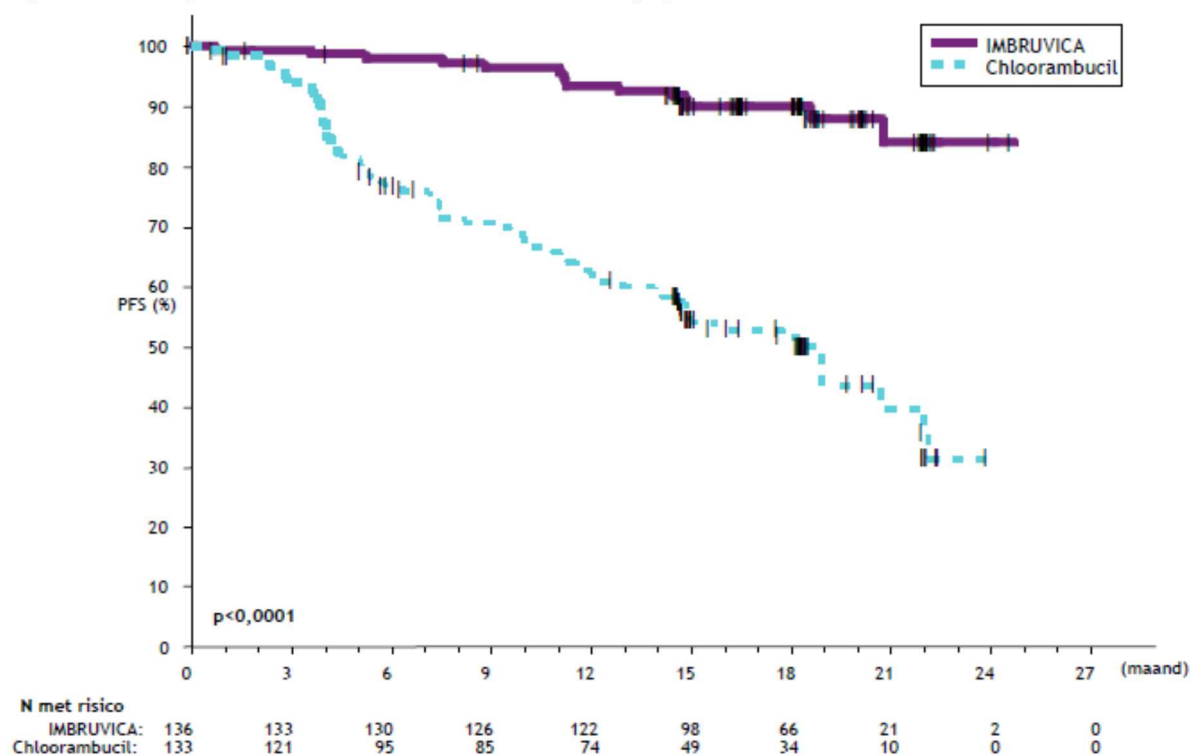
Eindpunt	IMBRUVICA N=136	Chloorambucil N=133
PFS ^a		
Aantal voorvallen (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95%-BI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR+PR)	82,4%	35,3%
p-waarde	< 0,0001	
OS ^b		
Aantal overlijdensgevallen (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95%-BI)	0.163 (0.048; 0.558)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

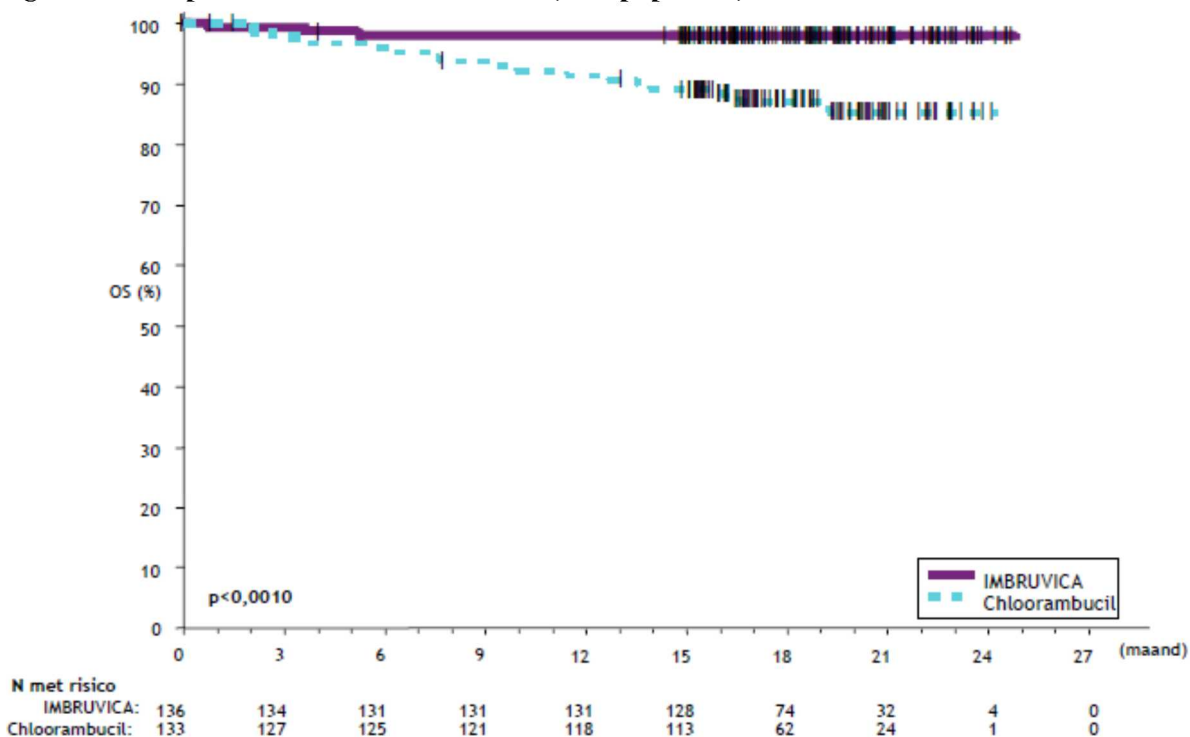
^a Beoordeeld door de IRC, mediane *follow-up* 18,4 maanden.

^b Mediane OS in beide armen niet bereikt. $p < 0,005$ voor OS.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA



Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA



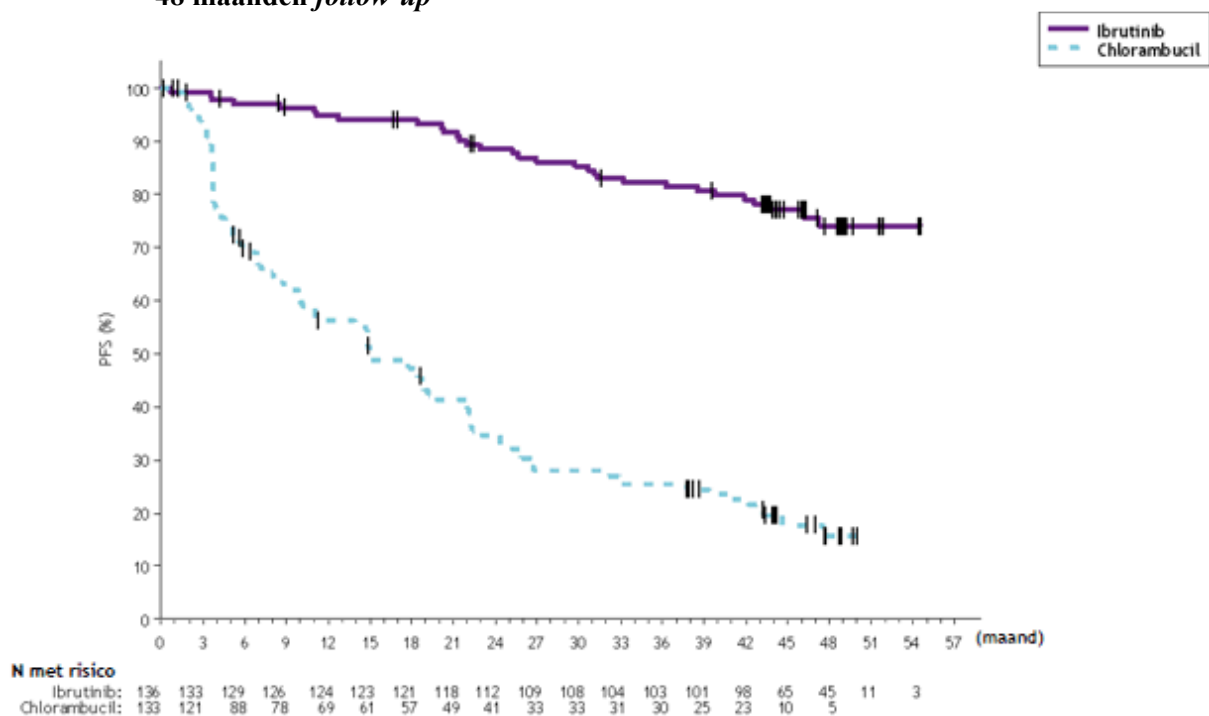
Follow-up na 48 maanden

Met een mediane *on study* follow-upduur van 48 maanden in studie PCYC-1115-CA en de extensiestudie daarvan, werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 86% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane door de onderzoeker beoordeelde PFS werd in de IMBRUVICA-arm niet bereikt en was in de chloorambucil-arm 15 maanden [95%-BI (10,22; 19,35)]; (HR=0,14 [95% BI (0,09; 0,21)]). De schatting van de 4-jaars PFS was 73,9% in de IMBRUVICA-arm en 15,5% in de chloorambucil-arm. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 4. De ORR - op basis van het oordeel van de onderzoeker - was 91,2% in de IMBRUVICA-arm tegenover 36,8% in de

chloorambucil-arm. Het percentage CR op basis van de IWCLL-criteria was 16,2% in de IMBRUVICA-arm tegenover 3,0% in de chloorambucil-arm. Gedurende de langdurige follow-up ontvingen in totaal 73 proefpersonen (54,9%) die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar de chloorambucil-arm, vervolgens ibrutinib als *cross-over*-behandeling. Het Kaplan-Meier *landmark-estimate* voor OS bij 48 maanden was 85,5% in de IMBRUVICA-arm.

Het behandelingseffect van ibrutinib in studie PCYC-1115-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een del17p/TP53-mutatie, del11q en/of ongemuteerd IGHV.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA met 48 maanden follow-up



Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij niet eerder behandelde patiënten met CLL/SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label fase III-studie (PCYC-1130-CA) van IMBRUVICA in combinatie met obinutuzumab versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab. In de studie werden patiënten opgenomen van 65 jaar of ouder of < 65 jaar met co-morbiditeit, verminderde nierfunctie zoals vastgesteld aan de hand van een creatinineklaring van < 70 ml/min, of aanwezigheid van een del17p/TP53-mutatie. Patiënten (n = 229) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, ofwel chloorambucil in een dosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen gedurende 6 cycli. In beide armen ontvingen patiënten 1.000 mg obinutuzumab op de dagen 1, 8 en 15 van de eerste cyclus, en vervolgens behandeling op de eerste dag van de 5 volgende cycli (totaal 6 cycli, elk 28 dagen). De eerste dosis obinutuzumab werd verdeeld over dag 1 (100 mg) en dag 2 (900 mg).

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 40 tot 87 jaar), 64% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-performancestatus van 0 (48%) of 1-2 (52%). Bij *baseline* had 52% een gevorderd klinisch stadium (Rai stadium III of IV), 32% van de patiënten had *bulky disease* (≥ 5 cm), 44% had anemie, 22% trombocytopenie, 28% had een CrCL < 60 ml/min, en de mediane *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics* (CIRS-G) was 4 (bereik 0 tot 12). Bij *baseline* vertoonde 65% van de patiënten met CLL/SLL hoogrisicofactoren (del17p/TP53-mutatie [18%], del11q [15%], of ongemuteerd IGHV [54%]).

De progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf een statistisch significante afname aan van 77% van het risico op overlijden of progressie in de

IMBRUVICA-arm. Met een mediane follow-upduur van 31 maanden werd de mediane PFS niet bereikt in de arm met IMBRUVICA+obinutuzumab en deze was 19 maanden in de arm met chloorambucil+obinutuzumab. De resultaten van de werkzaamheid van studie PCYC-1130-CA staan in tabel 5 en de Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1130-CA

Eindpunt	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	chloorambucil+obinutuzumab N=116
Progressievrije overleving (PFS)^a		
Aantal (%)voorvallen	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95%-BI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Algeheel responspercentage (ORR)^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

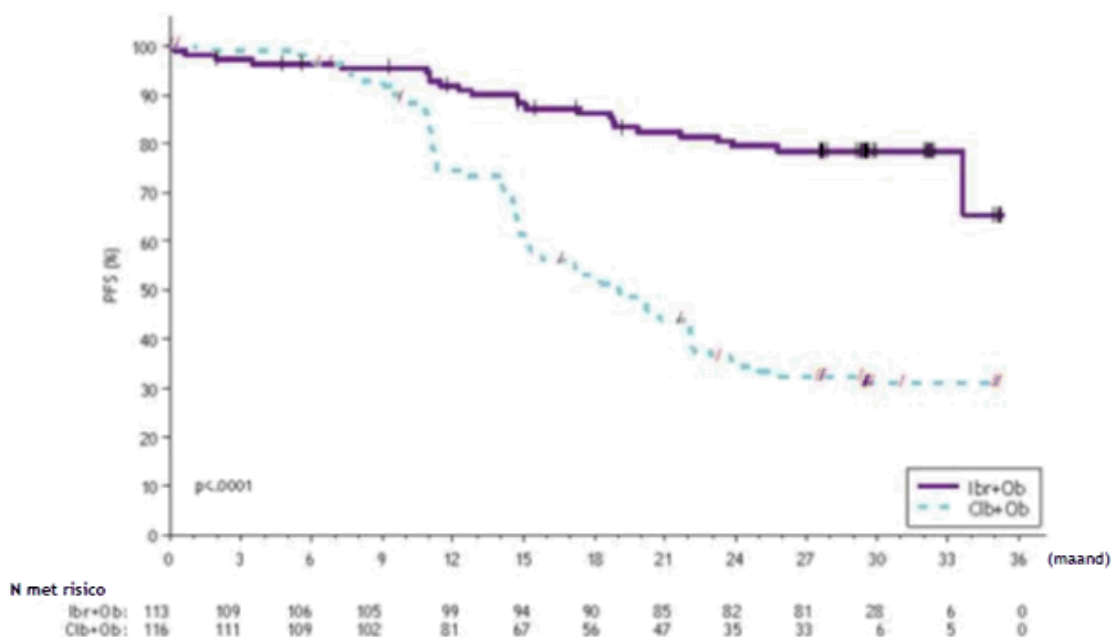
BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; PR = partiële respons.

^a beoordeeld door IRC.

^b Waarbij 1 patiënt in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi).

^c PR=PR+nPR.

Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1130-CA



Het behandelendeffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (del17p/TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,15 [95%-BI (0,09; 0,27)], zoals te zien is in tabel 6. De schattingen van de 2-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 78,8% [95%-BI (67,3; 86,7)] in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm en 15,5% [95%-BI (8,1; 25,2)] in de chloorambucil+obinutuzumab-arm.

Tabel 6: Subgroep-analyse van de PFS (Studie PCYC-1130-CA)

	N	Hazard ratio	95%-BI
Alle proefpersonen	229	0,231	0,145; 0,367
Hoogrisico (del17p/TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087; 0,270
Nee	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031; 0,380
Nee	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Overig	162	0,302	0,176; 0,520
Ongemuteerd IGHV			
Ja	123	0,150	0,084; 0,269
Nee	91	0,300	0,120; 0,749
Leeftijd			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Bulky disease			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG volgens CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Infusiegerelateerde reacties (alle graden) werden waargenomen bij 25% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 58% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab. Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of hoger of ernstige infusiegerelateerde reacties werden waargenomen bij 3% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 9% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met niet eerder behandelde CLL of SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicentrische, open-label, fase III-studie (E1912) van IMBRUVICA in combinatie met rituximab (IR) versus standaard chemotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR). In de studie werden patiënten met CLL of SLL geïnccludeerd die niet eerder behandeld waren en die 70 jaar of jonger waren. Patiënten met del17p werden van de studie uitgesloten. De patiënten (n=529) werden 2:1 gerandomiseerd om ofwel IR ofwel FCR te krijgen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Fludarabine werd toegediend in een dosis van 25 mg/m², en cyclofosfamide werd toegediend in een dosis van 250 mg/m², beide op de dagen 1, 2 en 3 van de cycli 1-6. Rituximab werd gestart in cyclus 2 bij de IR-arm en in cyclus 1 bij de FCR-arm en werd toegediend in een dosis van 50 mg/m² op dag 1 van de eerste cyclus, 325 mg/m² op dag 2 van de eerste cyclus en 500 mg/m² op dag 1 van de 5 volgende cycli, met een totaal van 6 cycli. Elke cyclus duurde 28 dagen.

De mediane leeftijd was 58 jaar (bereik 28 tot 70 jaar), 67% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op *baseline* een ECOG-performancestatus van 0 of 1 (98%) of 2 (2%). Op *baseline* had 43% van de patiënten Rai Stadium III of IV en 59% van de patiënten had CLL/SLL met hoogrisicofactoren (TP53-mutatie [6%], del11q [22%] of ongemuteerd IGHV [53%]).

Tabel 7 toont de werkzaamheidsresultaten van E1912 met een mediane *on study* follow-upduur van 37 maanden. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS, beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, en voor de OS staan respectievelijk in de figuren 6 en 7.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten in studie E1912

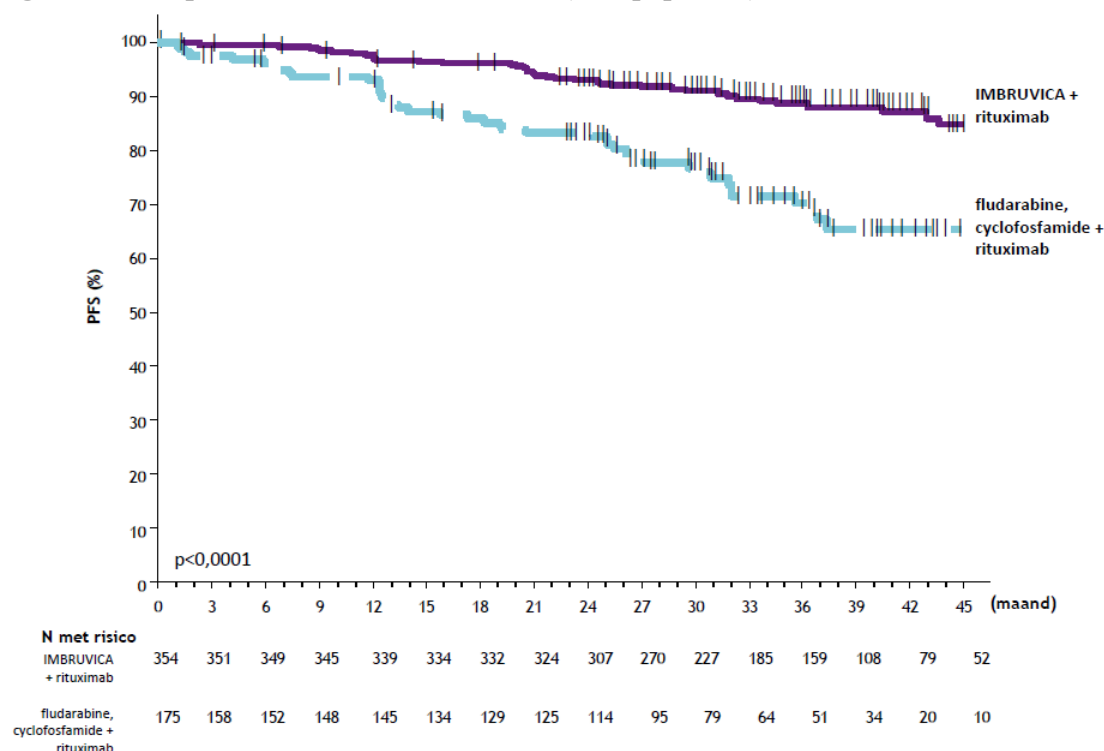
Eindpunt	ibrutinib+rituximab (IR) N=354	fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) N=175
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	41 (12)	44 (25)
Ziekteprogressie	39	38
Overlijden	2	6
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95%-BI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-waarde ^a	<0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal (%) overlijdensgevallen	4 (1)	10 (6)
HR (95%-BI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-waarde ^a	0,0007	
Algeheel responspercentage (ORR) ^b (%)	96,9	85,7

^a p-waarde uit ongestratificeerde log-rank test.

^b beoordeeld door de onderzoeker.

HR = hazard ratio; NE = niet te schatten (*not estimable*)

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie E1912

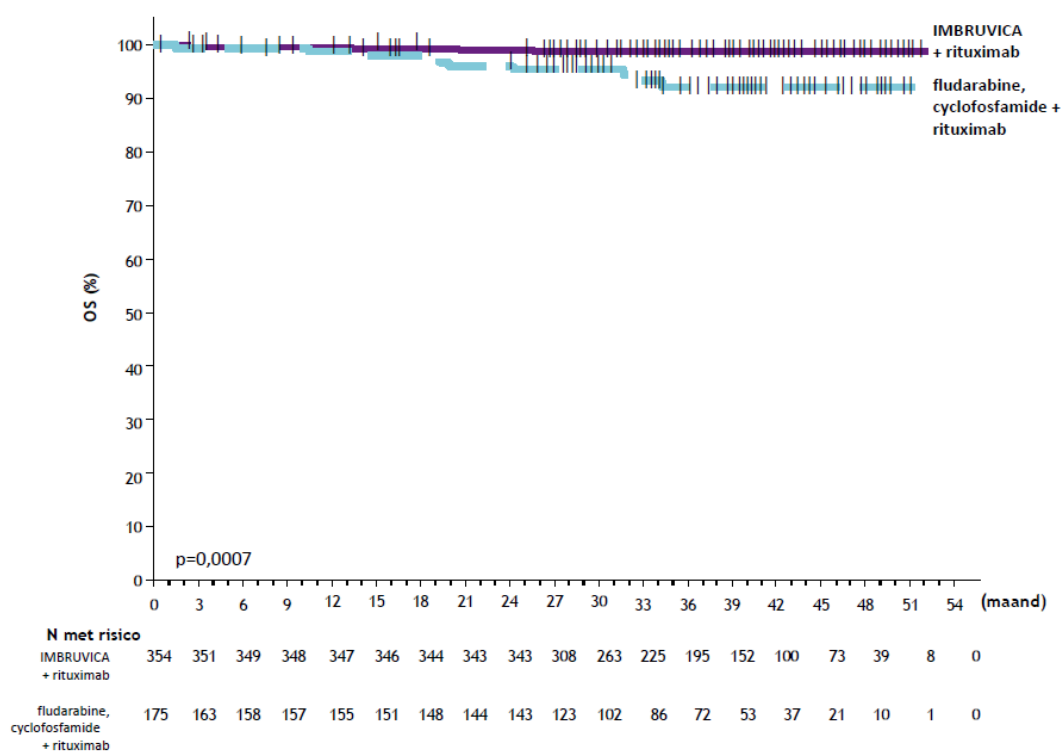


Het behandeloeffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, zoals te zien is in tabel 8. De schattingen van de 3-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 90,4% [95%-BI (85,4; 93,7)] in de IR-arm en 60,3% [95%-BI (46,2; 71,8)] in de FCR-arm.

Tabel 8: Subgroep-analyse van de PFS (studie E1912)

	N	Hazard ratio	95%-BI
Alle proefpersonen	529	0,340	0,222; 0,522
Hoogrisico (TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132; 0,404
Nee	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ja	117	0,199	0,088; 0,453
Nee	410	0,433	0,260; 0,722
Ongemuteerd IGHV			
Ja	281	0,233	0,129; 0,421
Nee	112	0,741	0,276; 1,993
Bulky disease			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai stadium			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie E1912

Combinatietherapie met vaste duur

De veiligheid en werkzaamheid van een therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden onderzocht in een gerandomiseerde open-label fase III-studie (CLL3011). In de studie werden patiënten met niet eerder behandelde CLL opgenomen van 65 jaar of ouder en volwassen patiënten < 65 jaar met een CIRS-score > 6 of CrCL ≥ 30 tot <70 ml/min. Patiënten met een del17p- of een bekende TP53-mutatie werden uitgesloten. Patiënten (n=211) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA in combinatie met venetoclax ofwel chloorambucil in combinatie met obinutuzumab te krijgen. Patiënten in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax

kregen 3 cycli IMBRUVICA als monotherapie, gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA in combinatie met venetoclax (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week met elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten die bij randomisatie in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab waren gekomen, kregen behandeling gedurende 6 cycli. Obinutuzumab werd toegediend in een dosis van 1.000 mg op dag 1, 8 en 15 in cyclus 1. In cyclus 2 t/m 6 werd 1.000 mg obinutuzumab gegeven op dag 1. Chloorambucil werd toegediend in een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht op dag 1 en 15 van cyclus 1 t/m 6. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van eender welk schema met vaste duur konden worden behandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 47 tot 93 jaar), 58% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 (35%), 1 (53%) of 2 (12%). Bij *baseline* vertoonde 18% van de patiënten met CLL del11q en 52% vertoonde ongemuteerd IGHV.

Bij de beoordeling op risico voor tumorlyssyndroom op *baseline* had 25% van de patiënten een hoge tumorlast. Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 2% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van $\geq 25 \times 10^9/l$.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3011, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 9, de Kaplan-Meier-curve voor de PFS wordt weergegeven in figuur 8 en de percentages MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten in studie CLL3011

Eindpunt ^a	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95%-BI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-waarde ^b	< 0,0001	
Percentage complete respons (%)^c	38,7	11,4
95%-BI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-waarde ^d	< 0,0001	
Algeheel responspercentage (ORR) (%)^e	86,8	84,8
95%-BI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a op basis van beoordeling door IRC

^b p-waarde uit gestratificeerde log-rank test

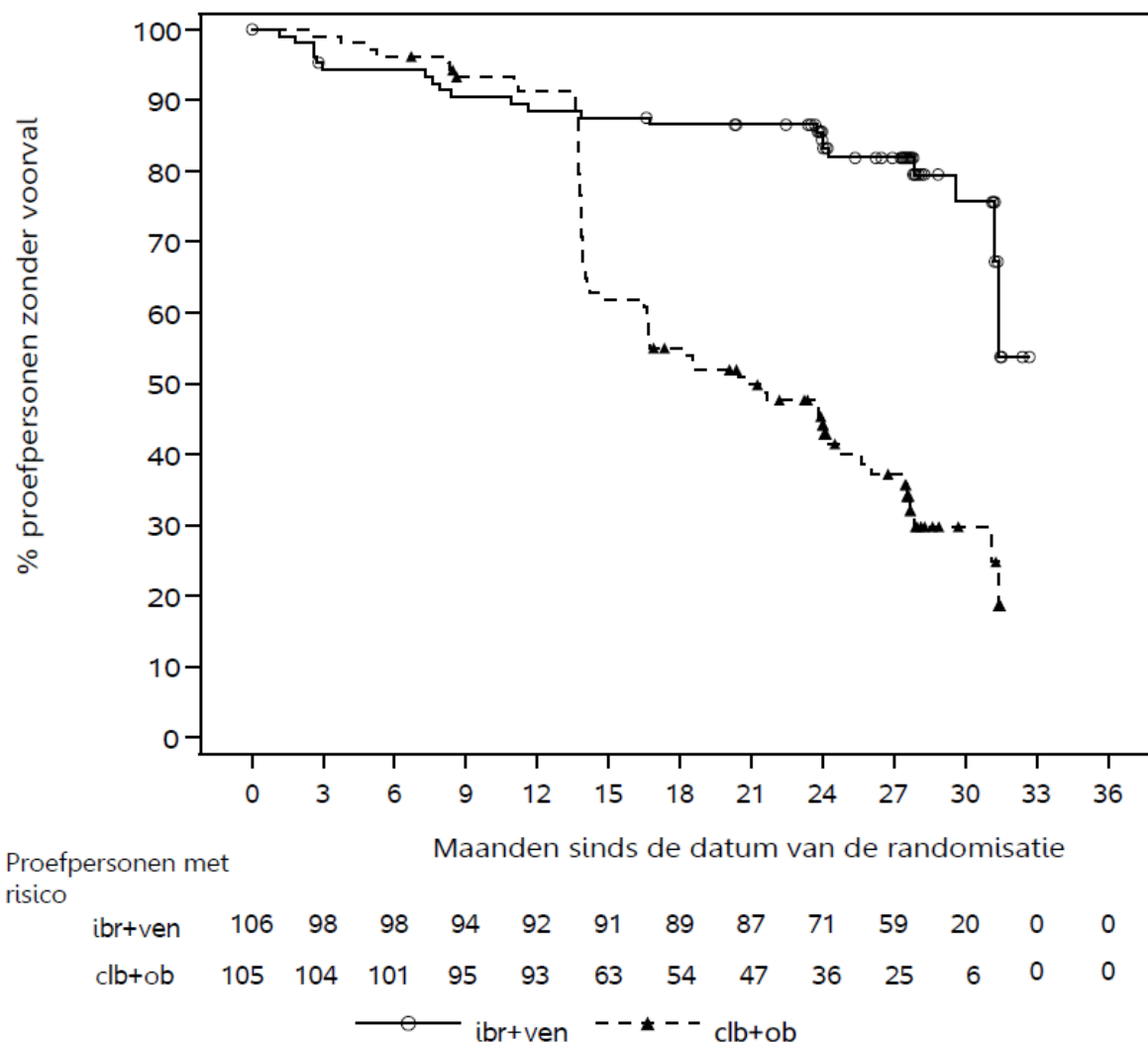
^c omvat 3 patiënten in de IMBRUVICA + venetoclax-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (Cri)

^d p-waarde uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest

^e algehele respons = CR + Cri + nPR + PR

CR = complete respons; Cri = complete respons met incompleet herstel van het merg; HR = *hazard ratio*; NE = niet evalueerbaar; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons

Figuur 8: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) bij patiënten met CLL in studie CLL3011



Het behandel-effect van IMBRUVICA plus venetoclax was consistent binnen de hoogerisico-CLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,41)].

De uiteindelijke gegevens over de algehele overleving waren nog niet beschikbaar. Met een mediane follow-up van 28 maanden was er geen significant verschil tussen de behandelarmen, met een totaal van 23 overlijdensgevallen: 11 (10,4%) in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 12 (11,4%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR van 1,048 [95%-BI (0,454; 2,419)]. Na 6 maanden extra follow-up werden er respectievelijk 11 (10,4%) en 16 (15,2%) overlijdensgevallen gemeld in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR geschat op 0,760 [95%-BI (0,352; 1,642)].

Tabel 10: MRD-negativiteit in studie CLL3011

	NGS-bepaling ^a		Flow-cytometrie ^b	
	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + venetoclax N=106	chloorambucil + obinutuzumab N=105
MRD-negativiteit				
Beenmerg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95%-BI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-waarde	<0,0001			
Perifeer bloed, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95%-BI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling				
Beenmerg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95%-BI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifeer bloed, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95%-BI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-waarden uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest. p-waarde voor het percentage MRD-negativiteit in beenmerg met behulp van NGS was de primaire MRD-analyse.

^a op basis van drempel van 10^{-4} met behulp van een *next-generation sequencing*-bepaling (bepaling voor *sequencing* van een nieuwe generatie) (clonoSEQ)

^b MRD werd beoordeeld met flow-cytometrie van perifeer bloed of beenmerg, afhankelijk van het centraal laboratorium. De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten ($< 1 \times 10^4$).

BI = betrouwbaarheidsinterval; NGS = *next-generation sequencing*

Twaalf maanden na de voltooiing van de behandeling waren de percentages MRD-negativiteit bij patiënten behandeld met IMBRUVICA plus venetoclax in perifeer bloed 49,1% (52/106) gemeten met de NGS-bepaling en 54,7% (58/106) gemeten met flowcytometrie en op het overeenkomende tijdstip bij patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab 12,4% (13/105) gemeten met de NGS-bepaling en 16,2% (17/105) gemeten met flowcytometrie.

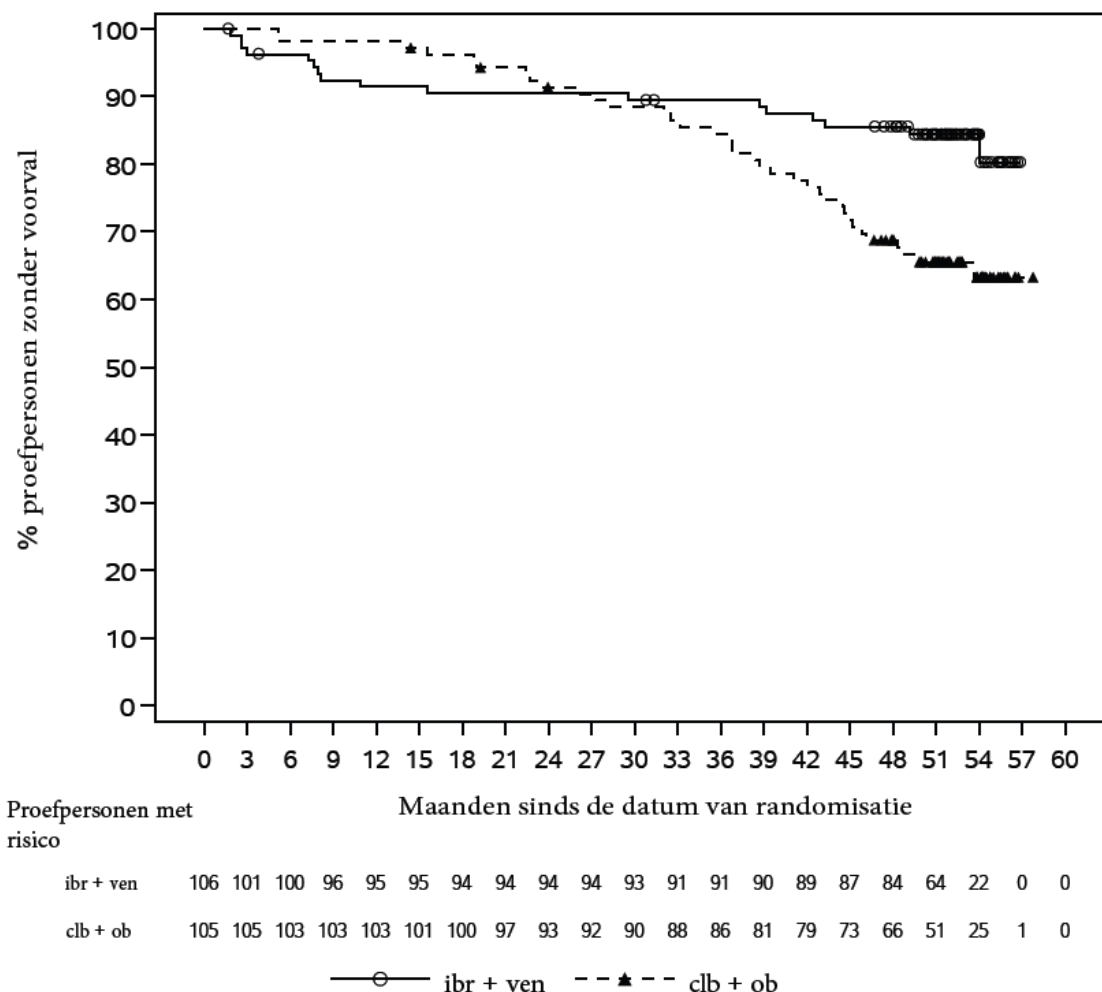
TLS werd gemeld bij 6 patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab en er werd geen TLS gemeld bij IMBRUVICA in combinatie met venetoclax.

Algehele follow-up van 58 maanden (mediaan van 52 maanden)

Met een algehele follow-up van 58 maanden (mediane *on-study* follow-upduur van 52 maanden) in studie CLL3011 werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 77% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De *hazard ratio* voor algehele overleving was 0,458 [95%-BI (0,257; 0,818), nominale $p=0,0068$, niet type 1-fout gecontroleerd]. Er waren 17 (16,0%) overlijdensgevallen in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 36 (34,3%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab. De mediane tijd tot de volgende behandeling werd voor geen van beide armen bereikt (HR=0,164; 95%-BI: 0,081; 0,330) met 9,4% van de proefpersonen in de IMBRUVICA plus venetoclax-arm en 41,0% van de proefpersonen in de chloorambucil plus obinutuzumab-arm die met een volgende antikankerbehandeling waren gestart.

Figuur 9 toont de Kaplan-Meier curve van de OS.

Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT Populatie) bij patiënten met CLL/SLL in studie CLL3011 met 58 maanden follow-up



De veiligheid en werkzaamheid van de therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden verder geëvalueerd in een cohort van de multicentrische fase II-studie met 2 cohorten (PCYC-1142-CA). In de studie werden niet eerder behandelde patiënten met CLL opgenomen die 70 jaar of jonger waren. Er werden 323 patiënten in de studie opgenomen, van hen werden 159 patiënten opgenomen in de combinatietherapie met vaste duur bestaande uit 3 cycli IMBRUVICA monotherapie, gevolgd door IMBRUVICA in combinatie met venetoclax gedurende 12 cycli (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week met elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van het schema met vaste duur konden worden herbehandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 60 jaar (bereik 33 tot 71 jaar), 67% was man en 92% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-performancestatus van 0 (69%) of 1 (31%). Bij *baseline* vertoonde 13% van de patiënten del17p, 18% met del11q, 17% met een del17p/TP53-mutatie, 56% met ongemuteerd IGHV en 19% met een complex karyotype. Bij de beoordeling op risico voor tumorlyssyndroom op *baseline* had 21% van de patiënten een hoge tumorlast.

Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 1% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van $\geq 25 \times 10^9/l$.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1142-CA, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 11 en de percentages van MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 12.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt ^a	IMBRUVICA + venetoclax	
	Zonder del17p (N=136)	Alle (N=159)
Algeheel responspercentage (ORR), n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95%-BI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Percentage complete respons (%), n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95%-BI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediane duur van CR, maanden (bereik) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a op basis van beoordeling door IRC

^b algehele respons = CR + CRi + nPR + PR

^c omvat 3 patiënten met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi)

^d een '+'-teken geeft een *gecensorde* waarneming aan

CR = complete response; CRi = complete respons met incompleet herstel van het merg; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons; NE = niet evalueerbaar

Tabel 12: MRD-negativiteit in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt	IMBRUVICA + venetoclax	
	Zonder del17p (N=136)	Alle (N=159)
MRD-negativiteit		
Beenmerg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95%-BI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifeer bloed, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95%-BI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling		
Beenmerg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95%-BI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifeer bloed, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95%-BI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD werd beoordeeld met flow-cytometrie van het perifere bloed of beenmerg, afhankelijk van het centrale laboratorium.

De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten ($< 1 \times 10^4$).

BI = betrouwbaarheidsinterval

In studie PCYC-1142-CA was het algehele responspercentage op basis van beoordeling door een IRC bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie (n=27) 96,3%; het percentage complete respons was 55,6% en de mediane duur van de complete respons werd niet bereikt (bereik 4,3 tot 22,6 maanden). Het percentage MRD-negativiteit bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie was 3 maanden na voltooiing van de behandeling in beenmerg en perifeer bloed respectievelijk 40,7% en 59,3%.

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax werd geen TLS gemeld.

Patiënten met CLL die minstens één eerdere behandeling kregen

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met CLL werden aangetoond in één niet-gecontroleerde studie en één gerandomiseerde, gecontroleerde studie. In de multicentrische open-labelstudie (PCYC-1102-CA) werden 51 patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL opgenomen, die eenmaal daags 420 mg kregen. IMBRUVICA werd toegediend tot ziekteprogressie of

onaanvaardbare toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 37 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds de diagnose was 80 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik: 1 tot 12 behandelingen). Hiervan werd 92,2% eerder behandeld met een nucleoside-analoog, 98,0% met rituximab, 86,3% met een alkylender middel, 39,2% met bendamustine en 19,6% met ofatumumab. Op baseline had 39,2% van de patiënten Rai stadium IV, 45,1% had *bulky disease* (≥ 5 cm), 35,3% had een 17p-deletie en 31,4% had een 11q-deletie.

ORR werd door de onderzoekers en door de IRC beoordeeld volgens de criteria van de IWCLL uit 2008. Na een mediane follow-upduur van 16,4 maanden, was de ORR volgens de IRC voor de 51 gerecidiveerde of refractaire patiënten 64,7% (95%-BI: 50,1%; 77,6%), allemaal PR. De ORR met inbegrip van PR met lymfocytose was 70,6%. De mediane tijd tot respons was 1,9 maanden. De responsduur varieerde van 3,9 tot 24,2 maanden en meer. De mediane responsduur werd niet bereikt.

Een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label fase III-onderzoek met IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) werd uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL. Patiënten (n = 391) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te krijgen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, ofwel ofatumumab tot maximaal 12 doses (300/2.000 mg). Bij 57 patiënten die gerandomiseerd waren naar ofatumumab volgde na progressie cross-over naar IMBRUVICA. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik: 30 tot 88 jaar), 68% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-performancescore van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 91 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 13 behandelingen). Op baseline had 58% van de patiënten minstens één tumor van ≥ 5 cm. Bij 32% van de patiënten was een 17p-deletie aanwezig (waarbij 50% van de patiënten de deletie 17p/TP53-mutatie had), bij 24% een 11q-deletie en 47% van de patiënten had ongemuteerde IGHV.

De progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS), zoals beoordeeld door de IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een statistisch significante afname aan van 78% in het risico op overlijden of op progressie. Analyse van de OS toonde een statistisch significante afname van 57% in het risico op overlijden voor patiënten in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1112-CA zijn weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (Studie PCYC-1112-CA)

Eindpunt	IMBRUVICA N = 195	ofatumumab N = 196
Mediane PFS	Niet bereikt	8,1 maanden
	HR = 0,215 [95%-BI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95%-BI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95%-BI: 0,216; 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR met inbegrip van PR met lymfocytose ^d (%)	62,6	4,1

HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = geheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

^a Mediane OS in beide armen niet bereikt. $p < 0,005$ voor OS.

^b Patiënten gerandomiseerd naar ofatumumab werden *gecensord* als ze begonnen met IMBRUVICA – indien van toepassing.

^c Sensitiviteitsanalyse waarin crossover-patiënten van de ofatumumab-arm op de eerste datum van de eerste dosis IMBRUVICA niet *gecensord* werden.

^d Volgens de IRC. Herhaling van CT-scans vereist om de respons te bevestigen.

^e Alle PR's bereikt; $p < 0,0001$ voor ORR.

Mediane *on-study* follow-upduur = 9 maanden

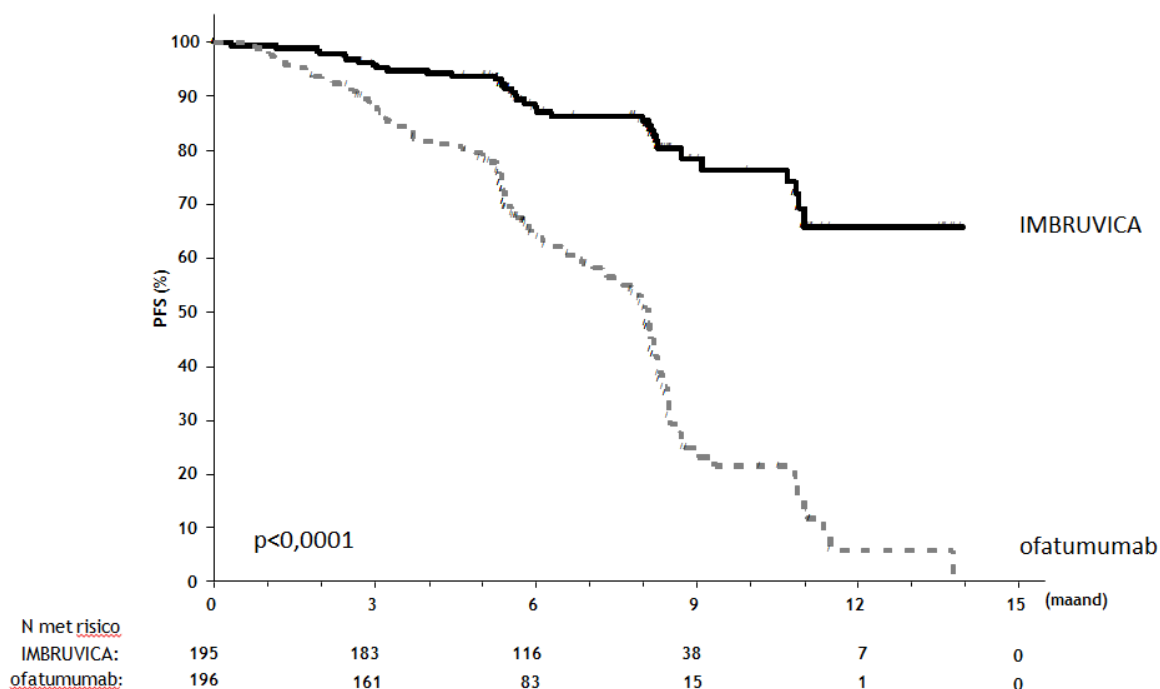
De werkzaamheid was in alle onderzochte subgroepen gelijk, ook bij patiënten met en zonder 17p-deletie, een vooraf vastgestelde stratificatiefactor (tabel 14).

Tabel 14: Subgroepanalyse van PFS (studie PCYC-1112-CA)

	N	Hazard ratio	95%-BI
Alle personen	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nee	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refractaire ziekte aan purine-analoog			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nee	216	0,242	(0,145; 0,404)
Leeftijd			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aantal eerdere behandelingen			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio gebaseerd op niet-gestratificeerde analyse

Figuur 10 toont de Kaplan-Meier-curve voor PFS.

Figuur 10: Kaplan-Meier-curve voor PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA

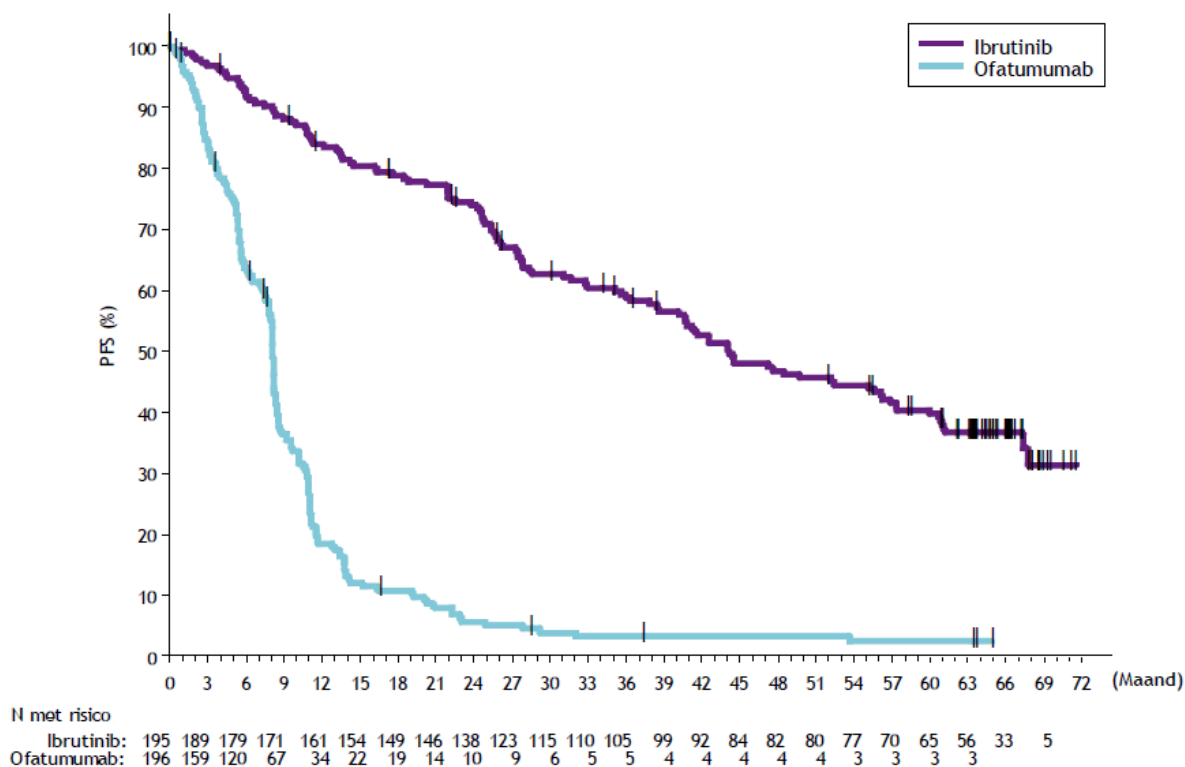
Eindanalyse bij 65 maanden follow-up

Met een mediane *on study* follow-upduur van 65 maanden in studie PCYC-1112-CA werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 85% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane PFS, door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 44,1 maanden [95%-BI (38,47; 56,18)] in de IMBRUVICA-arm en 8,1 maanden [95%-BI (7,79; 8,25)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,15 [95%-BI (0,11; 0,20)]. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 11. De ORR - op basis van het oordeel van de onderzoeker - was 87,7% in de IMBRUVICA-arm, tegenover 22,4% in de ofatumumab-arm. Op het moment van de eindanalyse ontvingen in totaal 133 proefpersonen (67,9%)

van de 196 die oorspronkelijk door randomisatie een behandeling met ofatumumab kregen, een *cross-over*-behandeling met ibrutinib. De mediane PFS2 (tijd van randomisatie tot PFS-event na de eerstvolgende anti-neoplastische behandeling), door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 65,4 maanden [95%-BI (51,61; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm en 38,5 maanden [95%-BI (19,98; 47,24)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,54 [95%-BI (0,41; 0,71)]. De mediane OS was 67,7 maanden (95%-BI (61,0; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm.

Het behandelingseffect van ibrutinib in studie PCYC-1112-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een deletie 17p/TP53-mutatie, deletie 11q en/of ongemuteerd IGHV.

Figuur 11: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA bij eindanalyse met 65 maanden follow-up



Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten die eerder behandeld waren voor CLL werden verder beoordeeld in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met BR versus placebo + BR (studie CLL3001). Patiënten (n = 578) werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag, of naar placebo in combinatie met BR tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Alle patiënten kregen BR gedurende maximaal zes 28-daagse cycli. De dosis bendamustine was 70 mg/m² als intraveneus infuus gedurende 30 minuten op de dagen 2 en 3 van cyclus 1, en op de dagen 1 en 2 van cyclus 2 tot 6, gedurende maximaal 6 cycli. De dosis rituximab die werd gegeven was 375 mg/m² op dag 1 van de eerste cyclus, en 500 mg/m² op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Bij negentig patiënten gerandomiseerd naar placebo + BR volgde cross-over naar IMBRUVICA na ziekteprogressie bevestigd door de IRC. De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 31 tot 86 jaar), 66% was man en 91% was blank. Op baseline hadden alle patiënten een ECOG-performance status van 0 of 1. De mediane tijd vanaf diagnose was 6 jaar en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline had 56% van de patiënten ten minste één tumor van ≥ 5 cm, 26% had del11q.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door de IRC volgens de IWCLL-criteria. Werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3001 zijn weergegeven in tabel 15.

Tabel 15: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (studie CLL3001)

Eindpunt	IMBRUVICA + BR N=289	placebo + BR N=289
PFS ^a		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	13,3 (11,3; 13,9)
	HR=0,203 [95%-BI: 0,150, 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR=0,628 [95%-BI: 0,385, 1,024]	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

^a Beoordeeld door de IRC.

^b Beoordeeld door de IRC, ORR (complete respons, complete respons met onvolledig beenmergherstel, nodulaire partiële respons, partiële respons).

^c Mediane OS in beide armen niet bereikt.

WM

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM (lymfoplasmacytair lymfoom met excretie van IgM) werden geëvalueerd in een multicentrische, eenarmige open-labelstudie met 63 eerder behandelde patiënten. De mediane leeftijd was 63 jaar (bereik: 44 tot 86 jaar), 76% was man en 95% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 74 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline was de mediane IgM-waarde in serum 3,5 g/dl en 60% van de patiënten had anemie (hemoglobine $\leq$ 11 g/dl of 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 420 mg eenmaal per dag, tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt van deze studie was ORR, beoordeeld door de onderzoeker. De ORR en DOR werden beoordeeld met gebruikmaking van criteria die zijn overgenomen van de *Third International Workshop of WM*. De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: ORR en DOR bij patiënten met WM

	Totaal (N=63)
ORR (%)	87,3
95%-BI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediane DOR in maanden (bereik)	NB (0,03+; 18,8+)

BI = betrouwbaarheidsinterval; DOR = responsduur (*duration of response*); NB = niet bereikt; MR = *minor response*;

PR = partiële respons; VGPR = *very good partial response*; ORR = MR+PR+VGPR

Mediane *on-study* follow-upduur = 14,8 maanden

De mediane tijd tot respons was 1,0 maand (bereik: 0,7-13,4 maanden).

De resultaten betreffende de werkzaamheid werden ook beoordeeld door een IRC; deze beoordeling liet een ORR zien van 83%, met een VGPR-percentage van 11% en een PR-percentage van 51%.

Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM werden verder onderzocht bij patiënten met therapienaïeve of eerder behandelde WM in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde fase III-studie van IMBRUVICA in combinatie met rituximab versus placebo in combinatie met rituximab (PCYC-1127-CA). Patiënten (n=150) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag ofwel placebo in combinatie met rituximab te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Rituximab werd wekelijks toegediend in een dosis van 375 mg/m² gedurende 4 opeenvolgende weken (week 1-4), gevolgd door een tweede kuur van wekelijks rituximab gedurende 4 opeenvolgende weken (week 17-20).

De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 36 tot 89 jaar), 66% was man en 79% was blank. Bij *baseline* had 93% van de patiënten een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1, en 7% van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 2. Vijfenveertig procent van de patiënten was therapienaïef en 55% van de patiënten was eerder behandeld. De mediane tijd sinds de diagnose was 52,6 maanden (therapienaïeve patiënten = 6,5 maanden en eerder behandelde patiënten = 94,3 maanden). Onder de eerder behandelde patiënten was het mediane aantal eerdere behandelingen 2 (bereik 1 tot 6 behandelingen). Bij *baseline* was de mediane waarde voor serum-IgM 3,2 g/dl (bereik 0,6 tot 8,3 g/dl), 63% van de patiënten was anemisch (hemoglobine $\leq$ 11 g/dl of 6,8 mmol/l) en MYD88 L265P-mutaties waren aanwezig bij 77% van de patiënten, afwezig bij 13% van de patiënten, en bij 9% van de patiënten kon de mutatiestatus niet bepaald worden.

Bij de primaire analyse, met een mediane follow-up van 26,5 maanden, was de door een IRC beoordeelde PFS-*hazard ratio* 0,20 [95%-BI (0,11; 0,38)]. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten, eerder behandelde patiënten en patiënten met of zonder MYD88 L265P-mutaties waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of 4 werden waargenomen bij 1% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+rituximab en bij 16% van de patiënten behandeld met placebo+rituximab.

Opleving van de tumor in de vorm van toename van IgM trad op bij 8,0% van de proefpersonen in de IMBRUVICA+rituximab-arm en bij 46,7% van de proefpersonen in de placebo+rituximab-arm.

Eindanalyse bij 63 maanden follow-up

De werkzaamheidsresultaten zoals beoordeeld door een IRC op het moment van de eindanalyse van studie PCYC-1127-CA, met een algehele follow-up van 63 maanden, zijn weergegeven in tabel 17. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 12. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten (0,31 [95%-BI (0,14; 0,69)]) en eerder behandelde patiënten (0,22 [95%-BI (0,11; 0,43)]) waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Tabel 17: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse*)

Eindpunt	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Progressievrije overleving^{a,b}		
Aantal (%) voorvallen	22 (29)	50 (67)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95%-BI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-waarde	<0,0001	
Tijd tot volgende behandeling		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95%-BI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Beste algehele respons (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Algeheel responspercentage (CR, VGPR, PR, MR)^c (%)		
Mediaan duur van de algehele respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Responspercentage (CR, VGPR, PR)^{c,d} (%)		
Mediaan duur van de respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (1,9+; 58,9+)	Niet bereikt (4,6; 49,7+)
Percentage aanhoudende verbetering in hemoglobine^{c,e} (%)		
	77,3	42,7

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = *hazard ratio*; MR = *minor response*; PR = partiële respons; R = Rituximab; VGPR = *very good partial response*

* Mediane *on-study* follow-upduur = 49,7 maanden.

^a Beoordeeld door IRC.

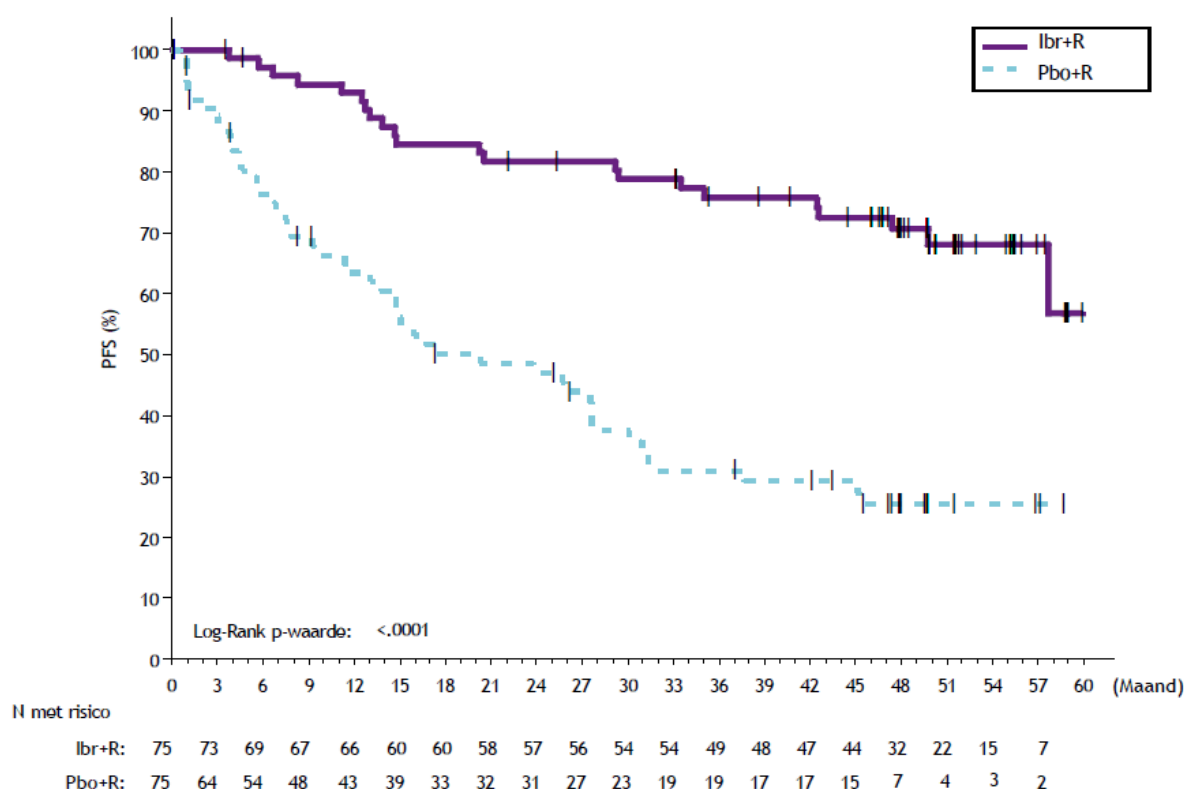
^b Schattingen van de 4-jaars PFS waren 70,6% [95%-BI (58,1; 80,0)] in de IMBRUVICA + R-arm versus 25,3% [95%-BI (15,3; 36,6)] in de placebo + R-arm.

^c p-waarde geassocieerd met responspercentage was < 0,0001.

^d Het responspercentage was bij therapienaïeve patiënten 76% in de IMBRUVICA + R-arm en 41% in de placebo + R-arm. Bij eerder behandelde patiënten was dit respectievelijk 76% en 22%.

^e Gedefinieerd als een toename van ≥ 2 g/dl t.o.v. *baseline*, ongeacht de waarde op *baseline*, of een toename tot >11 g/dl met een verbetering van $\geq 0,5$ g/dl als de *baseline*-waarde ≤ 11 g/dl was.

Figuur 12: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse)



Studie PCYC-1127-CA had een afzonderlijke monotherapie-arm met 31 patiënten met eerder behandelde WM, bij wie eerdere rituximab-bevattende therapie had gefaald en die IMBRUVICA-monotherapie ontvingen. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik 47 tot 90 jaar). Eenentachtig procent van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 en 19% had een *baseline*-ECOG-*performancestatus* van 2. Het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik tot 7 behandelingen). Met een algehele follow-up van 61 maanden, was het responspercentage, door de IRC beoordeeld, in de monotherapie-arm van studie PCYC-1127-CA 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). De mediane duur van de respons was 33 maanden (bereik 2,4 tot 60,2+ maanden). Het algehele responspercentage door de IRC waargenomen in de monotherapie-arm was 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). De mediane duur van algehele respons was 39 maanden (bereik 2,07 tot 60,2+ maanden).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van IMBRUVICA bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom werden beoordeeld in een tweedelige, multicentrische, open-label fase III-studie (LYM3003) met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason

(RICE)-combinatietherapie, ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie.

In deel 1 van de studie (21 patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar) werd onderzocht welke dosis zou worden gebruikt in deel 2 (51 patiënten in de leeftijd van 3 tot 19 jaar) (zie rubriek 5.2).

In deel 2 werden patiënten 2:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 440 mg/m² per dag (leeftijd jonger dan 12 jaar) of 329 mg/m² (leeftijd 12 jaar en ouder) met achtergrondtherapie, ofwel alleen achtergrondtherapie te krijgen tot voltooiing van 3 behandelcycli, transplantatie, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Aan het primaire eindpunt 'superioriteit van de gebeurtenisvrije overleving (*event-free survival*, EFS)' werd niet voldaan, hetgeen suggereert dat de toevoeging van ibrutinib aan RICE of RVICI geen extra voordeel oplevert (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ibrutinib wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met een mediane T_{max} van 1 tot 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid in nuchtere toestand ($n = 8$) was 2,9% (90%-BI = 2,1 - 3,9) en verdubbelde bij combinatie met een maaltijd. De farmacokinetiek van ibrutinib verschilt niet significant tussen patiënten met verschillende typen B-celmaligniteiten. De blootstelling aan ibrutinib wordt hoger bij doses tot 840 mg. De *steady state* AUC die bij patiënten met 560 mg werd waargenomen is (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie) 953 ± 705 ng.uur/ml. Toediening van ibrutinib in nuchtere toestand resulteerde in ongeveer 60% van de blootstelling (AUC_{last}) ten opzichte van ofwel 30 minuten voor ofwel 30 minuten na (gevoede toestand) of 2 uur na een vetrijk ontbijt.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen, waren de ratio's van de geometrische gemiddelden (90% BI) ten opzichte van ibrutinib alleen 83% (68-102%), 92% (78-110%) en 38% (26-53%) voor respectievelijk de AUC_{0-24} , AUC_{last} en C_{max} .

Distributie

In vitro bedroeg de reversibele binding van ibrutinib aan menselijk plasma-eiwit 97,3%, onafhankelijk van de concentratie in het bereik van 50 tot 1.000 ng/ml. Het schijnbare verdelingsvolume in de *steady state* ($V_{d,ss}/F$) was ongeveer 10.000 liter.

Metabolisme

Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door CYP3A4, waarbij een dihydrodiolmetaboliet wordt geproduceerd met een remmende activiteit op BTK die ongeveer 15 maal zo laag is als die van ibrutinib zelf. De betrokkenheid van CYP2D6 bij het metabolisme van ibrutinib blijkt minimaal te zijn.

Daarom zijn er geen voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij patiënten met verschillende CYP2D6-genotypes.

Eliminatie

De schijnbare klaring (CL/F) is ongeveer 1.000 liter per uur. De halfwaardetijd van ibrutinib is 4 tot 13 uur.

Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld [¹⁴C]-ibrutinib aan gezonde personen werd ongeveer 90% van de radioactiviteit binnen 168 uur uitgescheiden, waarbij het grootste deel (80%) werd uitgescheiden met de feces en < 10% in de urine. Onveranderd ibrutinib was verantwoordelijk voor ongeveer 1% van het radioactief gelabelde uitscheidingsproduct in de feces en werd niet teruggevonden in de urine.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Populatiefarmacokinetiek gaf aan dat leeftijd de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Pediatrische patiënten

Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat de blootstelling aan ibrutinib bij kinderen met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom in de leeftijd van 12 jaar en ouder die een dagelijkse dosis van 329 mg/m² kregen en bij kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot aan 12 jaar die een dagelijkse dosis van 440 mg/m² kregen, in het algemeen binnen het blootstellingsbereik lag dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een dagelijkse dosis van 560 mg toegediend kregen.

Geslacht

Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat geslacht de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Ras

Er zijn onvoldoende gegevens om het eventuele effect van ras op de farmacokinetiek van ibrutinib te beoordelen.

Lichaamsgewicht

Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat het lichaamsgewicht (bereik: 41-146 kg; gemiddelde [SD]: 83 [19 kg]) een verwaarloosbaar effect had op de klaring van ibrutinib uit de circulatie.

Nierinsufficiëntie

Ibrutinib wordt slechts minimaal via de nieren geklaard; de uitscheiding van metabolieten met de urine is < 10% van de dosis. Er zijn tot op heden geen specifieke studies verricht bij personen met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Ibrutinib wordt omgezet in de lever. Een leverinsufficiëntiestudie werd uitgevoerd bij patiënten zonder kanker, die in nuchtere toestand een eenmalige dosis van 140 mg van het geneesmiddel kregen toegediend. Het effect van de verminderde leverfunctie varieerde aanzienlijk tussen individuen maar gemiddeld werd een 2,7-, 8,2- en 9,8-voudige toename van de blootstelling aan ibrutinib (AUC_{last}) waargenomen bij personen met respectievelijk lichte (n = 6, Child-Pugh klasse A), matig ernstige (n = 10, Child-Pugh klasse B) en ernstige leverinsufficiëntie (n = 8, Child-Pugh klasse C). De vrije ibrutinibfractie nam ook toe met de mate van insufficiëntie, met respectievelijk 3,0; 3,8 en 4,8% bij personen met lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie, tegenover 3,3% in het plasma van gepaarde gezonde controles in deze studie. De overeenkomstige toename in blootstelling aan ongebonden ibrutinib (AUC_{unbound, last}) wordt geschat 4,1-, 9,8- en 13-voudig te zijn bij personen met respectievelijk lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met transportsubstraten/-remmers

In vitro-studies gaven aanwijzingen dat ibrutinib geen substraat is van P-gp, noch van andere belangrijke transporters, met uitzondering van OCT2. De dihydrodiolmetaboliet en andere metabolieten zijn P-gp-substraten. Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van BCRP (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende ongewenste effecten werden gezien in studies van 13 weken bij ratten en honden. Er werd aangetoond dat ibrutinib gastro-intestinale effecten induceerde (zachte feces/diarree en/of ontsteking) en lymfoïde depletie bij ratten en honden met in beide diersoorten een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag. Gebaseerd op gemiddelde blootstelling (AUC) bij

de klinische dosis van 560 mg/dag, waren de AUC-ratio's bij de NOAEL respectievelijk 2,6 en 21 bij mannelijke en vrouwelijke ratten; en 0,4 en 1,8 bij mannelijke en vrouwelijke honden. De *Lowest Observed Effect Level* (LOEL) (60 mg/kg/dag) marges waren bij de mannetjeshonden 3,6 maal en bij vrouwtjeshonden 2,3 maal verhoogd. Bij ratten werd een matig ernstige atrofie van de kliercellen in de pancreas (beschouwd als ongewenst) waargenomen bij doses van ≥ 100 mg/kg bij mannelijke ratten (2,6-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) en deze werd niet waargenomen bij vrouwelijke ratten bij doses tot maximaal 300 mg/kg/dag (21,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge). Bij vrouwtjesratten die ≥ 100 mg/kg/dag kregen (20,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) werd een lichte afname gezien van trabeculair en corticaal bot. Alle bevindingen op het maag-darmkanaal, lymfoïd weefsel en bot herstelden na een herstelperiode van 6 tot 13 weken. De bevindingen in de pancreas herstelden gedeeltelijk tijdens vergelijkbare herstelperiodes.

Er zijn geen toxiciteitsstudies uitgevoerd bij juveniele dieren.

Carcinogeniteit/genotoxiciteit

Ibrutinib was niet carcinogeen in een 6 maanden durende studie bij transgene (Tg.rasH2) muizen bij orale doses tot 2.000 mg/kg/dag met een blootstellingsmarge van ongeveer 23 (mannetjes) tot 37 (vrouwtjes) keer de AUC van ibrutinib bij mensen bij een dagelijkse dosis van 560 mg. Ibrutinib heeft geen genotoxische eigenschappen in testen met bacteriën, zoogdiercellen of muizen.

Reproductietoxiciteit

Bij zwangere ratten werd ibrutinib in een dosis van 80 mg/kg/dag geassocieerd met een verhoogd post-implantatieverlies en een verhoogd aantal malformaties van de viscera (hart en grootste bloedvaten) en skeletvariëaties bij een blootstellingsmarge die 14 maal hoger was dan de AUC bij patiënten bij een dagelijkse dosis van 560 mg. In een dosis van ≥ 40 mg/kg/dag werd ibrutinib geassocieerd met verlaagde foetale gewichten (AUC-ratio van $\geq 5,6$ ten opzichte van de dagelijkse dosis van 560 mg bij patiënten). Bijgevolg was de foetale NOAEL 10 mg/kg/dag (ongeveer 1,3 maal de AUC van ibrutinib bij een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Bij zwangere konijnen werd ibrutinib in een dosis van 15 mg/kg/dag of hoger geassocieerd met skeletafwijkingen (gefuseerde sternbrae) en ibrutinib in een dosis van 45 mg/kg/dag werd geassocieerd met verhoogd post-implantatieverlies. Ibrutinib veroorzaakte malformaties bij konijnen in een dosis van 15 mg/kg/dag (ongeveer 2,0 maal de blootstelling (AUC) bij patiënten met MCL aan wie ibrutinib 560 mg per dag werd toegediend en 2,8 maal de blootstelling bij patiënten met CLL of WM die ibrutinib ontvingen in een dosis van 420 mg per dag). Bijgevolg was de foetale NOAEL 5 mg/kg/dag (ongeveer 0,7 maal de AUC van ibrutinib in een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (HED 16 mg/kg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon
Natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulling

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten en IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

Macrogol

Polyvinylalcohol

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

Macrogol

Polyvinylalcohol

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Zwart ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

Macrogol

Polyvinylalcohol

Talk

Titaniumdioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Twee blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium met elk 7 filmomhulde tabletten in 1 kartonnen wallet. Elk doosje bevat 2 wallets (28 filmomhulde tabletten).

Twee blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium met elk 5 filmomhulde tabletten in 1 kartonnen wallet. Elk doosje bevat 3 wallets (30 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/945/007 – 28 tabletten (2 wallets van 14)

EU/1/14/945/008 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/945/009 – 28 tabletten (2 wallets van 14)

EU/1/14/945/010 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/945/011 – 28 tabletten (2 wallets van 14)

EU/1/14/945/005 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

EU/1/14/945/012 – 28 tabletten (2 wallets van 14)

EU/1/14/945/006 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2014

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2019

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(EN) 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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

IMBRUVICA harde capsules

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italië

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

IMBRUVICA filmomhulde tabletten

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italië

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 voor dit geneesmiddel 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 hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS 140 MG CAPSULE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 140 mg harde capsules
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 140 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

90 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 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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/001 (90 harde capsules)
EU/1/14/945/002 (120 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP FLES 140 MG CAPSULE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg capsules
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 140 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 capsules
120 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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/001 (90 harde capsules)
EU/1/14/945/002 (120 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS 140 MG TABLET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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)

Verwijder ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/007 (28 tabletten)
EU/1/14/945/008 (30 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WALLET 140 MG TABLET (28 dagen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Oraal gebruik

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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)**

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imbruvica 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

WALLET 140 MG TABLET (30 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Als u een tablet inneemt, vermeld dan de dag van de week of de datum in de daarvoor vrijgelaten ruimte.

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 140 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 140 MG TABLET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg tabletten
ibrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS 280 MG TABLET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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)

Verwijder ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/009 (28 tabletten)
EU/1/14/945/010 (30 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WALLET 280 MG TABLET (28 dagen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Oraal gebruik

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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)**

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imbruvica 280 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WALLET 280 MG TABLET (30 dagen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Als u een tablet inneemt, vermeld dan de dag van de week of de datum in de daarvoor vrijgelaten ruimte.

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 280 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 280 MG TABLET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 280 mg tabletten
ibrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS 420 MG TABLET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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)

Verwijder ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/011 (28 tabletten)
EU/1/14/945/005 (30 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WALLET 420 MG TABLET (28 dagen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Oraal gebruik

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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)**

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imbruvica 420 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

WALLET 420 MG TABLET (30 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Als u een tablet inneemt, vermeld dan de dag van de week of de datum in de daarvoor vrijgelaten ruimte.

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 420 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 420 MG TABLET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 420 mg tabletten
ibrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIG

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN OMDOOS 560 MG TABLET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

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)

Verwijder ongebruikt geneesmiddel overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/012 (28 tabletten)
EU/1/14/945/006 (30 tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**WALLET 560 MG TABLET (28 dagen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

Oraal gebruik

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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)**

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imbruvica 560 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

WALLET 560 MG TABLET (30 dagen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
ibrutinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Als u een tablet inneemt, vermeld dan de dag van de week of de datum in de daarvoor vrijgelaten ruimte.

Klap de verpakking open. Druk de tablet door vanaf de andere kant.

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Gooi ongebruikte inhoud op de juiste wijze weg in overeenstemming met de lokale vereisten.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

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

EU/1/14/945/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imbruvica 560 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING 560 MG TABLET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 560 mg tabletten
ibrutinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIG

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMBRUVICA 140 mg harde capsules ibrutinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 IMBRUVICA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMBRUVICA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is IMBRUVICA?

IMBRUVICA is een geneesmiddel tegen kanker met de werkzame stof ibrutinib. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen met de naam proteïnekinaseremmers.

Waarvoor wordt IMBRUVICA gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende soorten bloedkanker bij volwassenen:

- mantelcellymfoom (MCL), een type kanker van de lymfeklieren, als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling.
- chronische lymfatische leukemie (CLL), een type kanker van bepaalde witte bloedcellen – de lymfocyten – waarbij ook de lymfeklieren betrokken zijn. IMBRUVICA wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor CLL, of als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling.
- ziekte van Waldenström (macroglobulinemie) (WM), een type kanker van bepaalde witte bloedcellen – de lymfocyten. Het wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor WM of als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling, of bij patiënten voor wie chemotherapie die samen met een afweerstof gegeven wordt, geen geschikte therapie is.

Hoe werkt IMBRUVICA?

Bij MCL, CLL en WM werkt IMBRUVICA door in het lichaam Bruton's tyrosinekinase te blokkeren. Dit is een eiwit (proteïne) in het lichaam dat de kankercellen helpt te groeien en overleven. Door dit eiwit te blokkeren helpt IMBRUVICA kankercellen te doden en zo hun aantal te verminderen. Het vertraagt ook de verergering van de kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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.

- U gebruikt een kruidenmiddel genaamd sint-janskruid, gebruikt tegen depressie. Als u dit niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u ooit een ongewone blauwe plek of bloeding heeft gehad of als u medicijnen of voedingssupplementen gebruikt waardoor u een hoger risico op een bloeding heeft (zie de rubriek '**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**')
- als u een onregelmatige hartslag heeft of in het verleden een onregelmatige hartslag of ernstig hartfalen heeft gehad, of als u een van de volgende verschijnselen heeft: kortademigheid, zwakte, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of bijna flauwvallen, pijn op de borst of gezwollen benen
- als u leverproblemen heeft. Dit geldt ook als u een hepatitis B-infectie (een infectie van de lever) heeft. Of als u deze ooit heeft gehad.
- als u een hoge bloeddruk heeft
- als u onlangs een operatie heeft ondergaan, in het bijzonder als hierdoor de opname van voeding of geneesmiddelen uit uw maag of darm kan worden aangetast
- als er bij u een operatie gepland wordt – uw arts kan u dan vragen om voor een korte tijd (3 tot 7 dagen) voor en na uw operatie met IMBRUVICA te stoppen.
- als u nierproblemen heeft.

Is een van deze situaties bij u van toepassing (of weet u dat niet zeker?), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voor of tijdens het gebruik van dit geneesmiddel (zie de rubriek '**Mogelijke bijwerkingen**').

Vertel het uw arts onmiddellijk als u of iemand anders bij u tijdens het gebruik van IMBRUVICA het volgende opmerkt: geheugenverlies, moeite met nadenken, problemen met lopen of afname van het gezichtsvermogen – deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame maar ernstige herseninfectie die fataal kan aflopen (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML).

Vertel het uw arts direct als u last krijgt of iemand ziet dat u last krijgt van: minder gevoel of minder kracht in uw arm of been (vooral aan één kant van het lichaam), plotselinge verwarring, onduidelijk of verward praten, minder goed kunnen zien, moeite met lopen, problemen met uw evenwicht of coördinatie, hele erge hoofdpijn. Dit kunnen kenmerken van een beroerte zijn.

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u pijn krijgt in uw linker bovenbuik, links onder de borstkas, of aan uw linkerschouderpunt (dit kan erop wijzen dat uw milt is gescheurd) nadat u bent gestopt met het innemen van IMBRUVICA.

Effecten op uw hart

Behandeling met IMBRUVICA kan slecht zijn voor uw hart. Dat gebeurt vooral als u al een hartziekte heeft, zoals problemen met uw hartslag, hartfalen of een hoge bloeddruk. Of als u diabetes (suikerziekte) heeft of als u al wat ouder bent. De effecten kunnen ernstig zijn en kunnen tot de dood leiden. Soms tot plotselinge dood. Uw arts zal uw hart controleren voor en tijdens de behandeling met IMBRUVICA. Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u tijdens uw behandeling met IMBRUVICA voelt dat u ademtekort heeft, als u moeite heeft met ademen als u ligt, als uw voeten, enkels of benen opzwellen en als u last heeft van zwakte of vermoeidheid – dit kunnen tekenen zijn van hartfalen.

Tijdens de behandeling met IMBRUVICA kunt u last krijgen van virale, bacteriële of schimmelinfecties. Neem contact op met uw arts als u last heeft van koorts, koude rillingen, zwakte, verwardheid, pijn in het lichaam, verkoudheids- of griepsymptomen, vermoeidheid of kortademigheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht). Dit kunnen tekenen zijn van een infectie.

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose

Er zijn gevallen gemeld van overmatige activatie van witte bloedcellen, waarbij een ontsteking optreedt (dit heet hemofagocyttaire lymfohistiocytose). Het kan dodelijk zijn als het niet in een vroeg stadium wordt herkend en behandeld. Als u last krijgt van meerdere klachten zoals koorts, opgezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Testen en controles voor en tijdens de behandeling

Tumorlyssyndroom (TLS): ongebruikelijke hoeveelheden chemische stoffen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen – zijn voorgekomen in het bloed tijdens de behandeling van kanker en soms zelfs zonder behandeling. Dit kan leiden tot veranderingen in de werking van de nieren, een abnormale hartslag of epileptische toevallen. Uw arts of een andere zorgverlener kan een bloedonderzoek laten doen om op TLS te testen.

Lymfocytose: laboratoriumonderzoek kan een verhoging van het aantal witte bloedcellen (zogenaamde lymfocyten) in uw bloed aantonen tijdens de eerste behandelweken. Dit is volgens verwachting en kan een paar maanden duren. Het betekent niet noodzakelijkerwijs dat uw bloedkanker erger aan het worden is. Uw arts zal de aantallen bloedcellen voor en tijdens de behandeling controleren en in zeldzame gevallen kan het nodig zijn dat u een ander medicijn krijgt. Bespreek met uw arts wat de onderzoeksuitslagen betekenen.

Leverproblemen: uw arts doet enkele bloedtesten. Hiermee controleert de arts of uw lever goed werkt en u geen leverinfectie heeft. Deze infectie heet virale hepatitis. Met de bloedtesten kijkt de arts ook of hepatitis B weer actief is geworden. Dit kan dodelijk zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMBRUVICA mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMBRUVICA 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 u zonder recept kunt kopen, kruidenmiddelen en voedingssupplementen. Dit omdat IMBRUVICA de werking van sommige andere middelen kan beïnvloeden. Ook kunnen andere middelen invloed hebben op de werking van IMBRUVICA.

IMBRUVICA kan ervoor zorgen dat u makkelijker bloedingen krijgt. Dit betekent dat u het aan uw arts moet vertellen als u andere (genees)middelen gebruikt die uw risico op bloedingen verhogen. Dit zijn onder andere:

- acetylsalicylzuur (aspirine) en andere ontstekingsremmers, de zogenaamde NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) zoals ibuprofen of naproxen
- 'bloedverdunners' zoals warfarine, heparine of andere geneesmiddelen tegen bloedpropjes
- voedingssupplementen die het risico op een bloeding verhogen zoals visolie, vitamine E of lijnzaad.

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt (of als u dat niet zeker weet), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u IMBRUVICA gaat gebruiken.

Zeg het ook tegen uw arts als u een of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt – De effecten van IMBRUVICA of andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als u IMBRUVICA gelijktijdig met een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen genaamd antibiotica, voor de behandeling van infecties met bacteriën – claritromycine, telitromycine, ciprofloxacine, erytromycine of rifampicine
- middelen tegen schimmelinfecties – posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol of voriconazol
- middelen bij hiv-infectie – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir of fosamprenavir
- geneesmiddelen ter voorkoming van misselijkheid en braken door chemotherapie – aprepitant

- geneesmiddelen tegen depressie – nefazodon
- geneesmiddelen genaamd kinaseremmers, voor de behandeling van andere soorten kanker – crizotinib of imatinib
- geneesmiddelen genaamd calciumkanaalblokkers, tegen hoge bloeddruk of pijn op de borst – diltiazem of verapamil
- geneesmiddelen genaamd statines, voor de behandeling van hoog cholesterol – rosuvastatine
- geneesmiddelen voor het hart/tegen hartritmestoornis – amiodaron of dronedaron
- geneesmiddelen ter voorkoming van epileptische aanvallen, voor de behandeling van epilepsie of voor de behandeling van een pijnlijke gezichtsandoening met de naam trigeminusneuralgie – carbamazepine of fenytoïne.

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt (of als u dat niet zeker weet), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u IMBRUVICA gaat gebruiken.

Als u digoxine gebruikt, een geneesmiddel voor hartproblemen, of methotrexaat, een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van andere vormen van kanker en om de activiteit van het afweersysteem te verlagen (bijvoorbeeld voor reumatoïde artritis of psoriasis), moet u dat ten minste 6 uur vóór of na IMBRUVICA innemen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem IMBRUVICA niet in met grapefruit/pompelmoes of met zure sinaasappels (pomerans) – dit betekent dat u deze niet mag eten, het sap ervan niet mag drinken en geen supplementen mag gebruiken waar dit mogelijk in zit. Dit omdat het de hoeveelheid IMBRUVICA in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zorg dat u niet in verwachting raakt zolang u dit geneesmiddel gebruikt. IMBRUVICA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er is geen informatie over de veiligheid van IMBRUVICA bij zwangere vrouwen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zolang ze IMBRUVICA krijgen en tot drie maanden daarna, om te voorkomen dat ze zwanger worden terwijl ze met IMBRUVICA worden behandeld.

- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent.
- Geef uw kind geen borstvoeding zolang u dit middel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich vermoeid of duizelig voelen nadat u IMBRUVICA heeft ingenomen. Dat kan invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te bedienen.

IMBRUVICA 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 gebruikt u dit middel?

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

Hoeveel moet u innemen?

Mantelcellymfoom (MCL)

De aanbevolen dosering IMBRUVICA is vier capsules (560 mg) eenmaal per dag.

**Chronische lymfatische leukemie (CLL)/ziekte van Waldenström
(macroglobulinemie - WM)**

De aanbevolen dosering IMBRUVICA is drie capsules (420 mg) eenmaal per dag.

Uw arts kan uw dosis aanpassen.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem de capsules in door de mond (oraal) met een glas water.
- Neem de capsules elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Slik de capsules in hun geheel door. Maak ze niet open, breek ze niet en kauw er niet op.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer IMBRUVICA heeft ingenomen dan u had moeten innemen, raadpleeg dan een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de capsules en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis heeft overgeslagen, dan kunt u deze op dezelfde dag zo spoedig mogelijk alsnog innemen, waarbij u de volgende dag weer terugkeert naar het normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u niet zeker weet wat u moet doen, spreek dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige over wanneer u de volgende dosis in moet nemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met dit middel, 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. De volgende bijwerkingen kunnen met dit middel optreden.

Stop met IMBRUVICA en informeer direct een arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

huiduitslag met jeuk en bultjes; moeilijk ademen; gezwollen gezicht, lippen, tong of keel – het kan zijn dat u een allergische reactie op dit middel heeft.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- koorts, rillingen, pijn in het lichaam, vermoeidheid, verschijnselen van verkoudheid of griep, kortademigheid – dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie (met een virus, een bacterie of een schimmel). Dit kunnen infecties van de neus, de bijholtes of de keel zijn (infectie van de bovenste luchtwegen), of van de longen of de huid
- blauwe plekken of makkelijker ontstaan van blauwe plekken
- zweertjes in de mond
- zich duizelig voelen
- hoofdpijn
- verstopping (constipatie)
- misselijkheid of braken
- verstoorde spijsvertering (indigestie)
- diarree; het kan nodig zijn dat uw arts u vocht en zout toedient of een ander geneesmiddel geeft
- huiduitslag
- pijnlijke armen of benen

- rugpijn of gewrichtspijn
- spierkramp, spierpijn of samentrekking van de spieren (spasmes)
- een laag aantal cellen die helpen om uw bloed te laten stollen (bloedplaatjes), een zeer laag aantal witte bloedcellen – aangetoond in bloedonderzoek
- een verhoging van het aantal of het aandeel witte bloedcellen in bloedonderzoek
- gezwollen handen, enkels of voeten
- hoge bloeddruk
- meer ‘creatinine’ in het bloed.

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- ernstige infecties in het hele lichaam (bloedvergiftiging)
- urineweginfecties
- neusbloedingen, kleine rode of paarse plekjes die worden veroorzaakt door bloeding onder de huid
- bloed in de maag, darm, ontlasting of urine, zwaardere menstruaties, of bloeding die u niet kunt stelpen uit een wond
- hartfalen
- overslaande hartslag, zwakke of onregelmatige hartslag (polsslag), een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, ongemakkelijk gevoel op de borst (dit zijn verschijnselen van hartritme problemen)
- een laag aantal witte bloedcellen met koorts (febriele neutropenie)
- huidkanker, die geen melanoom is - meestal gaat het dan om plaveiselcelkanker of basaalcelkanker
- wazig zien
- roodheid van de huid
- ontsteking in de longen die blijvende schade tot gevolg kan hebben
- veel ‘urinezuur’ in het bloed (aangetoond in bloedonderzoek); dit kan jicht veroorzaken
- afbreken van de nagels
- plotselinge schade aan de nieren
- zwakte, doof gevoel, tinteling of pijn in uw handen of voeten of andere delen van het lichaam (perifere neuropathie).

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen)

- leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop
- ernstige schimmelinfecties
- verwardheid, hoofdpijn met onduidelijke spraak of waarbij u zich licht in het hoofd voelt – dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige inwendige bloeding in uw hersenen
- ongebruikelijke hoeveelheden chemische stoffen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen – zijn voorgekomen in het bloed tijdens de behandeling van kanker en soms zelfs zonder behandeling (tumorlyssyndroom)
- allergische reactie, soms ernstig, mogelijk met een gezwollen gezicht, lip, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen, jeukende huiduitslag (galbulten)
- ontsteking van het onderhuidse vetweefsel
- tijdelijke uitval van de hersenen of zenuwen (een lichte beroerte of TIA). Dit komt doordat de bloedstroom in de hersenen is geblokkeerd door een bloedpropje
- bloeding in het oog (in sommige gevallen ook verlies van het zicht)
- hartstilstand (het hart stopt met kloppen)
- abnormaal snelle hartslag
- pijnlijke huidzweren (pyoderma gangrenosum) of rode, pijnlijke, verheven vlekken op de huid, koorts en een toename van witte bloedcellen (dit kunnen tekenen zijn van acute febriele neutrofiele dermatose of het syndroom van Sweet)
- kleine, rode bult op de huid die gemakkelijk kan bloeden (pyogeen granuloom)
- ontstoken bloedvaten in de huid, wat kan leiden tot uitslag (cutane vasculitis).

Zelden (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- een sterk verhoogd aantal witte bloedcellen waardoor cellen kunnen samenklonteren
- ernstige huiduitslag met blaarvorming en loslaten van de huid, met name rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen (stevens-johnsonsyndroom).

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 is te vinden op de doos en het flesetiket 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 ibrutinib. Elke harde capsule bevat 140 mg ibrutinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - inhoud van de capsule: croscarmellose, natrium, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en natriumlaurylsulfaat (E487);
 - omhulsel van de capsule: gelatine en titaniumdioxide (E171);
 - printinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol (E1520).

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

IMBRUVICA zijn witte, ondoorzichtige, harde capsules met op één zijde in zwarte inkt 'ibr 140 mg'. De capsules zitten in een plastic fles met een kindveilige sluiting van polypropyleen. In elke fles zitten 90 of 120 capsules. Elke doos bevat één fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,

Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in < {MM/JJJJ}> < {maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

ibrutinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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 IMBRUVICA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IMBRUVICA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is IMBRUVICA?

IMBRUVICA is een geneesmiddel tegen kanker met de werkzame stof ibrutinib. Het behoort tot een klasse van geneesmiddelen met de naam proteïnekinaseremmers.

Waarvoor wordt IMBRUVICA gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende soorten bloedkanker bij volwassenen:

- mantelcellymfoom (MCL), een type kanker van de lymfeklieren, als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling.
- chronische lymfatische leukemie (CLL), een type kanker van bepaalde witte bloedcellen – de lymfocyten – waarbij ook de lymfeklieren betrokken zijn. IMBRUVICA wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor CLL, of als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling.
- ziekte van Waldenström (macroglobulinemie) (WM), een type kanker van bepaalde witte bloedcellen – de lymfocyten. Het wordt gebruikt bij patiënten die nog niet eerder zijn behandeld voor WM of als de ziekte is teruggekomen of niet heeft gereageerd op behandeling, of bij patiënten voor wie chemotherapie die samen met een afweerstof gegeven wordt, geen geschikte therapie is.

Hoe werkt IMBRUVICA?

Bij MCL, CLL en WM werkt IMBRUVICA door in het lichaam Bruton's tyrosinekinase te blokkeren. Dit is een eiwit (proteïne) in het lichaam dat de kankercellen helpt te groeien en overleven. Door dit eiwit te blokkeren helpt IMBRUVICA kankercellen te doden en zo hun aantal te verminderen. Het vertraagt ook de verergering van de kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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.
- U gebruikt een kruidenmiddel genaamd sint-janskruid, gebruikt tegen depressie. Als u dit niet zeker weet, raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u ooit een ongewone blauwe plek of bloeding heeft gehad of als u medicijnen of voedingssupplementen gebruikt waardoor u een hoger risico op een bloeding heeft (zie de rubriek ‘**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**’)
- als u een onregelmatige hartslag heeft of in het verleden een onregelmatige hartslag of ernstig hartfalen heeft gehad, of als u een van de volgende verschijnselen heeft: kortademigheid, zwakte, duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of bijna flauwvallen, pijn op de borst of gezwollen benen
- als u leverproblemen heeft. Dit geldt ook als u een hepatitis B-infectie (een infectie van de lever) heeft. Of als u deze ooit heeft gehad.
- als u een hoge bloeddruk heeft
- als u onlangs een operatie heeft ondergaan, in het bijzonder als hierdoor de opname van voeding of geneesmiddelen uit uw maag of darm kan worden aangetast
- als er bij u een operatie gepland wordt – uw arts kan u dan vragen om voor een korte tijd (3 tot 7 dagen) voor en na uw operatie met IMBRUVICA te stoppen.
- als u nierproblemen heeft.

Is een van deze situaties bij u van toepassing (of weet u dat niet zeker?), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voor of tijdens het gebruik van dit geneesmiddel (zie de rubriek ‘**Mogelijke bijwerkingen**’).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u of iemand anders bij u tijdens het gebruik van IMBRUVICA het volgende opmerkt: geheugenverlies, moeite met nadenken, problemen met lopen of afname van het gezichtsvermogen – deze verschijnselen kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame maar ernstige herseninfectie die fataal kan aflopen (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML).

Vertel het uw arts direct als u last krijgt of iemand ziet dat u last krijgt van: minder gevoel of minder kracht in uw arm of been (vooral aan één kant van het lichaam), plotselinge verwarring, onduidelijk of verward praten, minder goed kunnen zien, moeite met lopen, problemen met uw evenwicht of coördinatie, hele erge hoofdpijn. Dit kunnen kenmerken van een beroerte zijn.

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u pijn krijgt in uw linker bovenbuik, links onder de borstkas, of aan uw linkerschouderpunt (dit kan erop wijzen dat uw milt is gescheurd) nadat u bent gestopt met het innemen van IMBRUVICA.

Effecten op uw hart

Behandeling met IMBRUVICA kan slecht zijn voor uw hart. Dat gebeurt vooral als u al een hartziekte heeft, zoals problemen met uw hartslag, hartfalen of een hoge bloeddruk. Of als u diabetes (suikerziekte) heeft of als u al wat ouder bent. De effecten kunnen ernstig zijn en kunnen tot de dood leiden. Soms tot plotselinge dood. Uw arts zal uw hart controleren voor en tijdens de behandeling met IMBRUVICA. Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u tijdens uw behandeling met IMBRUVICA voelt dat u ademtekort heeft, als u moeite heeft met ademen als u ligt, als uw voeten, enkels of benen opzwellen en als u last heeft van zwakte of vermoeidheid – dit kunnen tekenen zijn van hartfalen.

Tijdens de behandeling met IMBRUVICA kunt u last krijgen van virale, bacteriële of schimmelinfecties. Neem contact op met uw arts als u last heeft van koorts, koude rillingen, zwakte,

verwardheid, pijn in het lichaam, verkoudheids- of griepsymptomen, vermoeidheid of kortademigheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht). Dit kunnen tekenen zijn van een infectie.

Hemofagocytair lymfohistiocytose

Er zijn gevallen gemeld van overmatige activatie van witte bloedcellen, waarbij een ontsteking optreedt (dit heet hemofagocytair lymfohistiocytose). Het kan dodelijk zijn als het niet in een vroeg stadium wordt herkend en behandeld. Als u last krijgt van meerdere klachten zoals koorts, opgezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Testen en controles voor en tijdens de behandeling

Tumorlyssyndroom (TLS): ongebruikelijke hoeveelheden chemische stoffen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen – zijn voorgekomen in het bloed tijdens de behandeling van kanker en soms zelfs zonder behandeling. Dit kan leiden tot veranderingen in de werking van de nieren, een abnormale hartslag of epileptische toevallen. Uw arts of een andere zorgverlener kan een bloedonderzoek laten doen om op TLS te testen.

Lymfocytose: laboratoriumonderzoek kan een verhoging van het aantal witte bloedcellen (zogenaamde lymfocyten) in uw bloed aantonen tijdens de eerste behandelweken. Dit is volgens verwachting en kan een paar maanden duren. Het betekent niet noodzakelijkerwijs dat uw bloedkanker erger aan het worden is. Uw arts zal de aantallen bloedcellen voor en tijdens de behandeling controleren en in zeldzame gevallen kan het nodig zijn dat u een ander medicijn krijgt. Bespreek met uw arts wat de onderzoeksuitslagen betekenen.

Leverproblemen: uw arts doet enkele bloedtesten. Hiermee controleert de arts of uw lever goed werkt en u geen leverinfectie heeft. Deze infectie heet virale hepatitis. Met de bloedtesten kijkt de arts ook of hepatitis B weer actief is geworden. Dit kan dodelijk zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IMBRUVICA mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast IMBRUVICA 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 u zonder recept kunt kopen, kruidenmiddelen en voedingssupplementen. Dit omdat IMBRUVICA de werking van sommige andere middelen kan beïnvloeden. Ook kunnen andere middelen invloed hebben op de werking van IMBRUVICA.

IMBRUVICA kan ervoor zorgen dat u makkelijker bloedingen krijgt. Dit betekent dat u het aan uw arts moet vertellen als u andere (genees)middelen gebruikt die uw risico op bloedingen verhogen. Dit zijn onder andere:

- acetylsalicylzuur (aspirine) en andere ontstekingsremmers, de zogenaamde NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire middelen) zoals ibuprofen of naproxen
- 'bloedverduunners' zoals warfarine, heparine of andere geneesmiddelen tegen bloedpropjes
- voedingssupplementen die het risico op een bloeding verhogen zoals visolie, vitamine E of lijnzaad.

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt (of als u dat niet zeker weet), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u IMBRUVICA gaat gebruiken.

Zeg het ook tegen uw arts als u een of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt – De effecten van IMBRUVICA of andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als u IMBRUVICA gelijktijdig met een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen genaamd antibiotica, voor de behandeling van infecties met bacteriën – claritromycine, telitromycine, ciprofloxacine, erytromycine of rifampicine
- middelen tegen schimmelinfecties – posaconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol of voriconazol

- middelen bij hiv-infectie – ritonavir, cobicistat, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir of fosamprenavir
- geneesmiddelen ter voorkoming van misselijkheid en braken door chemotherapie – aprepitant
- geneesmiddelen tegen depressie – nefazodon
- geneesmiddelen genaamd kinaseremmers, voor de behandeling van andere soorten kanker – crizotinib of imatinib
- geneesmiddelen genaamd calciumkanaalblokkers, tegen hoge bloeddruk of pijn op de borst – diltiazem of verapamil
- geneesmiddelen genaamd statines, voor de behandeling van hoog cholesterol – rosuvastatine
- geneesmiddelen voor het hart/tegen hartritmestoornis – amiodaron of dronedaron
- geneesmiddelen ter voorkoming van epileptische aanvallen, voor de behandeling van epilepsie of voor de behandeling van een pijnlijke gezichtsandoening met de naam trigeminusneuralgie – carbamazepine of fenytoïne.

Als u een van bovenstaande middelen gebruikt (of als u dat niet zeker weet), raadpleeg dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u IMBRUVICA gaat gebruiken.

Als u digoxine gebruikt, een geneesmiddel voor hartproblemen, of methotrexaat, een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van andere vormen van kanker en om de activiteit van het afweersysteem te verlagen (bijvoorbeeld voor reumatoïde artritis of psoriasis), moet u dat ten minste 6 uur vóór of na IMBRUVICA innemen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem IMBRUVICA niet in met grapefruit/pompelmoes of met zure sinaasappels (pomerans) – dit betekent dat u deze niet mag eten, het sap ervan niet mag drinken en geen supplementen mag gebruiken waar dit mogelijk in zit. Dit omdat het de hoeveelheid IMBRUVICA in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Zorg dat u niet in verwachting raakt zolang u dit geneesmiddel gebruikt. IMBRUVICA mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er is geen informatie over de veiligheid van IMBRUVICA bij zwangere vrouwen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zolang ze IMBRUVICA krijgen en tot drie maanden daarna, om te voorkomen dat ze zwanger worden terwijl ze met IMBRUVICA worden behandeld.

- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent.
- Geef uw kind geen borstvoeding zolang u dit middel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich vermoeid of duizelig voelen nadat u IMBRUVICA heeft ingenomen. Dat kan invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te bedienen.

IMBRUVICA bevat lactose

Dit middel bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

IMBRUVICA 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 gebruikt u dit middel?

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

Hoeveel moet u innemen?

Mantelcellymfoom (MCL)

De aanbevolen dosering IMBRUVICA is 560 mg eenmaal per dag.

Chronische lymfatische leukemie (CLL)/ziekte van Waldenström (macroglobulinemie - WM)

De aanbevolen dosering IMBRUVICA is 420 mg eenmaal per dag.

Uw arts kan uw dosis aanpassen.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem de tabletten in door de mond (oraal) met een glas water.
- Neem de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Slik de tabletten in hun geheel door. Breek ze niet en kauw er niet op.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer IMBRUVICA heeft ingenomen dan u had moeten innemen, raadpleeg dan een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de tabletten en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis heeft overgeslagen, dan kunt u deze op dezelfde dag zo spoedig mogelijk alsnog innemen, waarbij u de volgende dag weer terugkeert naar het normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u niet zeker weet wat u moet doen, spreek dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige over wanneer u de volgende dosis in moet nemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met dit middel, 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. De volgende bijwerkingen kunnen met dit middel optreden.

Stop met IMBRUVICA en informeer direct een arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

huiduitslag met jeuk en bultjes; moeilijk ademen; gezwollen gezicht, lippen, tong of keel – het kan zijn dat u een allergische reactie op dit middel heeft.

Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- koorts, rillingen, pijn in het lichaam, vermoeidheid, verschijnselen van verkoudheid of griep, kortademigheid – dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie (met een virus, een bacterie of een schimmel). Dit kunnen infecties van de neus, de bijholtes of de keel zijn (infectie van de bovenste luchtwegen), of van de longen of de huid
- blauwe plekken of makkelijker ontstaan van blauwe plekken

- zweertjes in de mond
- zich duizelig voelen
- hoofdpijn
- verstopping (constipatie)
- misselijkheid of braken
- verstoorde spijsvertering (indigestie)
- diarree; het kan nodig zijn dat uw arts u vocht en zout toedient of een ander geneesmiddel geeft
- huiduitslag
- pijnlijke armen of benen
- rugpijn of gewrichtspijn
- spierkramp, spierpijn of samentrekking van de spieren (spasmes)
- een laag aantal cellen die helpen om uw bloed te laten stollen (bloedplaatjes), een zeer laag aantal witte bloedcellen – aangetoond in bloedonderzoek
- een verhoging van het aantal of het aandeel witte bloedcellen in bloedonderzoek
- gezwollen handen, enkels of voeten
- hoge bloeddruk
- meer ‘creatinine’ in het bloed.

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- ernstige infecties in het hele lichaam (bloedvergiftiging)
- urineweginfecties
- neusbloedingen, kleine rode of paarse plekjes die worden veroorzaakt door bloeding onder de huid
- bloed in de maag, darm, ontlasting of urine, zwaardere menstruaties, of bloeding die u niet kunt stelpen uit een wond
- hartfalen
- overslaande hartslag, zwakke of onregelmatige hartslag (polsslag), een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, ongemakkelijk gevoel op de borst (dit zijn verschijnselen van hartritme problemen)
- een laag aantal witte bloedcellen met koorts (febriele neutropenie)
- huidkanker, die geen melanoom is - meestal gaat het dan om plaveiselcelkanker of basaalcelkanker
- wazig zien
- roodheid van de huid
- ontsteking in de longen die blijvende schade tot gevolg kan hebben
- veel ‘urinezuur’ in het bloed (aangetoond in bloedonderzoek); dit kan jicht veroorzaken
- afbreken van de nagels
- plotselinge schade aan de nieren
- zwakte, doof gevoel, tinteling of pijn in uw handen of voeten of andere delen van het lichaam (perifere neuropathie).

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen)

- leverfalen, waaronder gevallen met fatale afloop
- ernstige schimmelinfecties
- verwardheid, hoofdpijn met onduidelijke spraak of waarbij u zich licht in het hoofd voelt – dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige inwendige bloeding in uw hersenen
- ongebruikelijke hoeveelheden chemische stoffen – veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen – zijn voorgekomen in het bloed tijdens de behandeling van kanker en soms zelfs zonder behandeling (tumorlyssyndroom)
- allergische reactie, soms ernstig, mogelijk met een gezwollen gezicht, lip, mond, tong of keel, moeite met slikken of ademen, jeukende huiduitslag (galbulten)
- ontsteking van het onderhuidse vetweefsel
- tijdelijke uitval van de hersenen of zenuwen (een lichte beroerte of TIA). Dit komt doordat de bloedstroom in de hersenen is geblokkeerd door een bloedpropje
- bloeding in het oog (in sommige gevallen ook verlies van het zicht)

- hartstilstand (het hart stopt met kloppen)
- abnormaal snelle hartslag
- pijnlijke huidzweren (pyoderma gangrenosum) of rode, pijnlijke, verheven vlekken op de huid, koorts en een toename van witte bloedcellen (dit kunnen tekenen zijn van acute febriele neutrofiele dermatose of het syndroom van Sweet)
- kleine, rode bult op de huid die gemakkelijk kan bloeden (pyogeen granuloom)
- ontstoken bloedvaten in de huid, wat kan leiden tot uitslag (cutane vasculitis).

Zelden (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- een sterk verhoogd aantal witte bloedcellen waardoor cellen kunnen samenklonteren
- ernstige huiduitslag met blaarvorming en loslaten van de huid, met name rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen (stevens-johnsonsyndroom).

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 is te vinden op de doos 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 ibrutinib.
 - IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 140 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 280 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 420 mg ibrutinib.
 - IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten: elke tablet bevat 560 mg ibrutinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat (zie rubriek 2 '**IMBRUVICA bevat lactose**'), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, povidon, natriumlaurylsulfaat (E487).
 - Tabletomhulling: polyvinylalcohol, macrogol, talk, titaniumdioxide (E171);
IMBRUVICA 140 mg en IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten bevatten ook zwart ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172);
IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten bevatten ook zwart ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172);
IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten bevatten ook rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

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

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten

Geelgroene tot groene ronde tabletten (9 mm), met op de ene kant 'ibr' en op de andere kant '140'. Elk doosje voor 28 dagen bevat 28 filmomhulde tabletten in 2 kartonnen wallets van elk 14 filmomhulde tabletten. Elk doosje voor 30 dagen bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 kartonnen wallets van elk 10 filmomhulde tabletten.

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten

Paarse langwerpige tabletten (15 mm lang en 7 mm breed), met op de ene kant 'ibr' en op de andere kant '280'. Elk doosje voor 28 dagen bevat 28 filmomhulde tabletten in 2 kartonnen wallets van elk 14 filmomhulde tabletten. Elk doosje voor 30 dagen bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 kartonnen wallets van elk 10 filmomhulde tabletten.

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten

Geelgroene tot groene langwerpige tabletten (17,5 mm lang en 7,4 mm breed), met op de ene kant 'ibr' en op de andere kant '420'. Elk doosje voor 28 dagen bevat 28 filmomhulde tabletten in 2 kartonnen wallets van elk 14 filmomhulde tabletten. Elk doosje voor 30 dagen bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 kartonnen wallets van elk 10 filmomhulde tabletten.

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

Gele tot oranje langwerpige tabletten (19 mm lang en 8,1 mm breed), met op de ene kant 'ibr' en op de andere kant '560'. Elk doosje voor 28 dagen bevat 28 filmomhulde tabletten in 2 kartonnen wallets van elk 14 filmomhulde tabletten. Elk doosje voor 30 dagen bevat 30 filmomhulde tabletten in 3 kartonnen wallets van elk 10 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Fabrikant

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen,
Loc. Borgo S. Michele,
04100 Latina,
Italië

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800 688 777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel.: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in < {MM/JJJJ}> < {maand JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

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

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ibrutinib, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over cutane vasculitis uit de literatuur, en spontane meldingen waaronder gevallen met positieve *dechallenge* en *rechallenge*, acht de PRAC rapporteur een oorzakelijk verband tussen ibrutinib en cutane vasculitis op zijn minst een redelijke mogelijkheid. De PRAC rapporteur heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die ibrutinib bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ibrutinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die ibrutinib bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.