

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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 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.

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

De behandeling dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.

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 niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger, neutropenie van graad 3 of hoger met infectie of koorts, of graad 4 hematologische toxiciteit. Nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel), kan de behandeling met IMBRUVICA worden hervat met de begin dosis. Als de toxiciteit opnieuw optreedt, dient de eenmaaldaagse dosis te worden verminderd met één capsule (140 mg). Een tweede dosisverlaging met 140 mg kan zo nodig worden overwogen. Als deze toxiciteit na twee dosisverlagingen aanwezig blijft of terugkeert, stop dan met dit geneesmiddel.

De aanbevolen dosisaanpassingen staan hieronder beschreven:

Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
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
Derde	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
Vierde	stop met IMBRUVICA	stop met IMBRUVICA

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 \geq 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

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 hemorragie, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van hemorragie zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van hemorragie, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorragie en hematurie.

Patiënten die warfarine of andere vitamine K-antagonisten nodig hadden, werden uitgesloten van deelname aan de fase II- en fase III-studies met IMBRUVICA. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend. Supplementen zoals visolie en vitamine E-preparaten dienen vermeden te worden. Het risico op bloeding kan toenemen als IMBRUVICA wordt gebruikt bij patiënten die andere anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen nodig hebben. Men dient dan ook bijzonder voorzichtig te zijn als er een behandeling met anticoagulantia is ingesteld.

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.

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, 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.

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 viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken te worden overwogen.

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.

Hartaritmie

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn atriumfibrilleren, boezemfladderen en gevallen van ventriculaire tachyritmie gemeld. Gevallen van atriumfibrilleren en boezemfladderen zijn in het bijzonder gemeld bij patiënten met cardiale risicofactoren, hypertensie, acute infecties en een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren. Zorg voor periodieke klinische controle op hartaritmie bij alle patiënten. Patiënten die symptomen ontwikkelen van aritmie of voor het eerst last krijgen van dyspneu, duizeligheid of flauwvallen, dienen klinisch te worden onderzocht en indien geïndiceerd dient een electrocardiogram (ecg) te worden gemaakt.

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.

Tumorlyssyndroom

Bij behandeling met IMBRUVICA is melding gemaakt van het tumorlyssyndroom. 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.

Virus-reactivatie

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn gevallen gemeld van reactivatie van hepatitis B. De hepatitis B-virus (HBV)-status dient te worden vastgesteld voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld. Bij patiënten met een positieve test op HBV-infectie wordt aanbevolen een arts te consulteren met ervaring in de behandeling van hepatitis B. Bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie dient voor het begin van de behandeling een hepatoloog te worden geconsulteerd en dient de patiënt te worden gemonitord en behandeld volgens de plaatselijke medische standaarden om reactivatie van hepatitis B te voorkomen.

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-remmende 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).

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, ciprofloxacine, 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.

Op basis van *in vitro*-gegevens is ibrutinib een zwakke reversibele remmer van intestinaal CYP3A4. Daarom kan het de blootstelling aan CYP3A4-substraten die gevoelig zijn voor het intestinale CYP3A-metabolisme verhogen. Over deze interactie zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Men dient voorzichtig te zijn als ibrutinib gelijktijdig wordt toegediend met oraal toegediende

CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische marge (zoals dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, ciclosporine, sirolimus en tacrolimus).

Op basis van *in vitro*-gegevens is ibrutinib een zwakke inductor van CYP2B6 en kan het mogelijk de expressie beïnvloeden van andere enzymen en transporters die gereguleerd worden via de constitutieve androstaanreceptor (CAR), bijvoorbeeld CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 en MRP2. De klinische relevantie is niet bekend, maar de blootstelling aan substraten van CYP2B6 (zoals efavirenz en bupropion) en van gelijktijdig gereguleerde enzymen kan na gelijktijdige toediening van ibrutinib verminderd zijn.

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. Op dit moment is het niet bekend of ibrutinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptie kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken daar een barrièremethode aan toe te voegen.

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 pasgeborenen/zuigelingen 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

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

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 981 patiënten behandeld met IMBRUVICA in drie klinische fase II-studies en vier 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.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 ($\geq 1/1.000, < 1/100$), 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 (%)	\geq Graad 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie* [#]	16	10
		Bovenste luchtweginfectie	19	1
		Sinusitis*	11	1
		Huidinfectie*	10	3
	Vaak	Sepsis* [#]	4	4
		Urineweginfectie	9	2
	Soms	Hepatitis B-reactivatie [@]	< 1	< 1
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker*	6	1
		Basaalcelcarcinoom	3	< 1
		Plaveiselcelcarcinoom	2	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie	30	26
		Trombocytopenie	20	10
	Vaak	Febriele neutropenie	5	5
		Leukocytose	2	1
		Lymfocytose	2	1
Soms	Leukostasesyndroom	< 1	< 1	
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte* ^{#,a}	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Tumorlyssyndroom ^a	1	1
		Hyperurikemie	7	2
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie* ^a	5	< 1
		Hoofdpijn	13	1
	Vaak	Duizeligheid	9	0
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig	7	0
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren	6	3
		Ventriculaire tachyarritmie* ^b	1	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie* [#]	30	1
		Blauwe plek*	22	< 1
	Vaak	Subduraal hematoom [#]	1	1
		Epistaxis	8	< 1
		Petechiae	7	0
	Hypertensie*	10	4	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	41	3
		Braken	14	< 1
		Stomatitis*	13	1
		Nausea	27	1
		Constipatie	16	< 1
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen* ^{,a}	Niet bekend	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash*	22	2
	Vaak	Urticaria ^a	1	< 1
		Erytheem ^a	2	0
		Onychoclasia ^a	2	0
	Soms	Angio-oedeem	< 1	< 1
		Panniculitis* ^{,a}	< 1	0
	Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom	Niet bekend	Niet bekend

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Artralgie	12	1
		Spierspasmen	14	< 1
		Skeletspierstelselpijn*	28	3
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	20	2
		Perifeer oedeem	14	1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.

* Omvat meerdere bijwerkingstermen.

Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

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

^a Spontane meldingen uit postmarketingervaring

^b Frequentie berekend uit klinische studies over monotherapie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Van de 981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld voor B-celmaligniteiten stopte 5% met de behandeling, voornamelijk omwille van bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren onder andere pneumonie, atriumfibrilleren en hemorragie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 6% van de patiënten.

Ouderen

Van de 981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 62% 65 jaar of ouder.

Pneumonie van graad 3 of hoger kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA (13% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 7% van de patiënten jonger dan 65 jaar).

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 :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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: L01XE27.

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.

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 suprathérapeutische dosis van 1680 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 suprathérapeutische dosis van 1680 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 *Eastern Cooperative Oncology Group* (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)

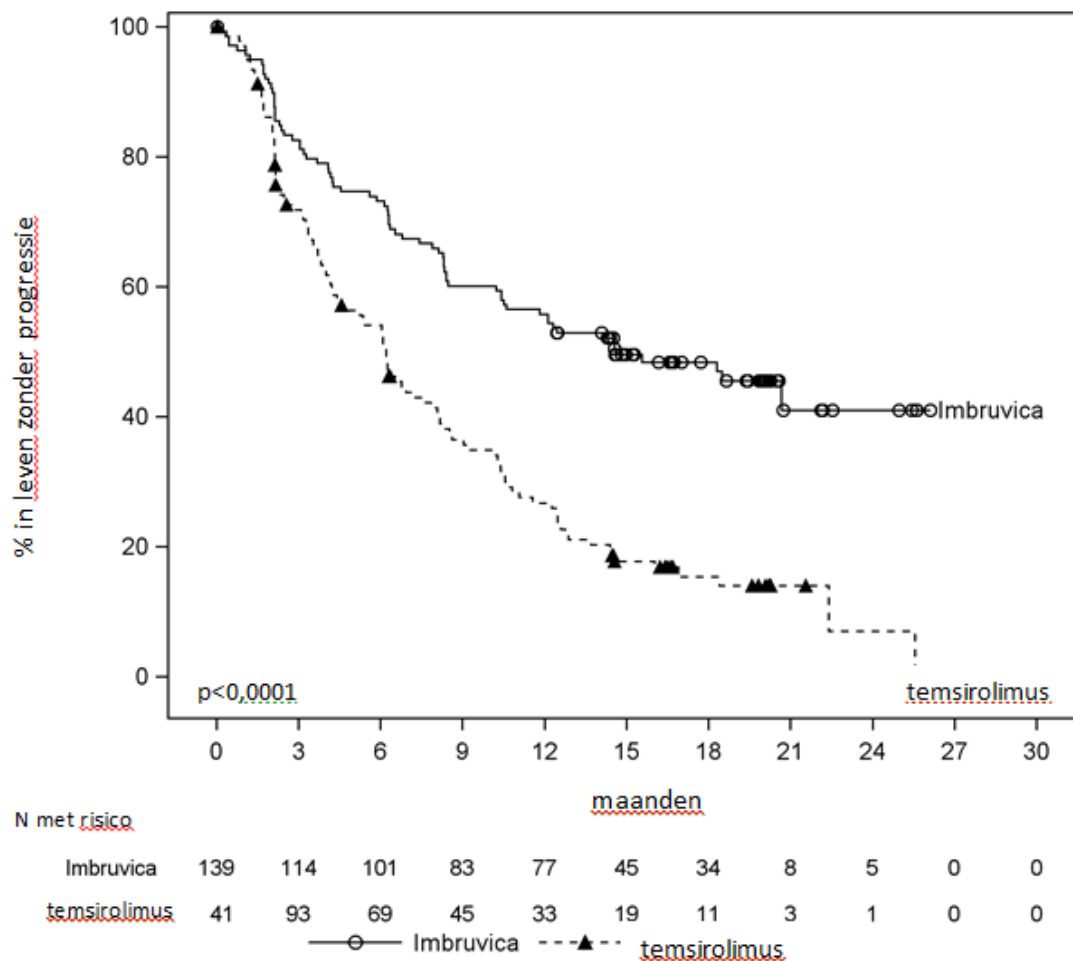
Eindpunt	IMBRUVICA n = 139	temsirolimus n = 141
PFS ^a		
Mediane PFS (95%-BI), (maanden)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95%-BI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-waarde	p < 0,0001	

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

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. Op *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 > 3500 mcg/l, 47% een CrCL < 60 ml/min, en vertoonde 20% van de patiënten del11q.

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

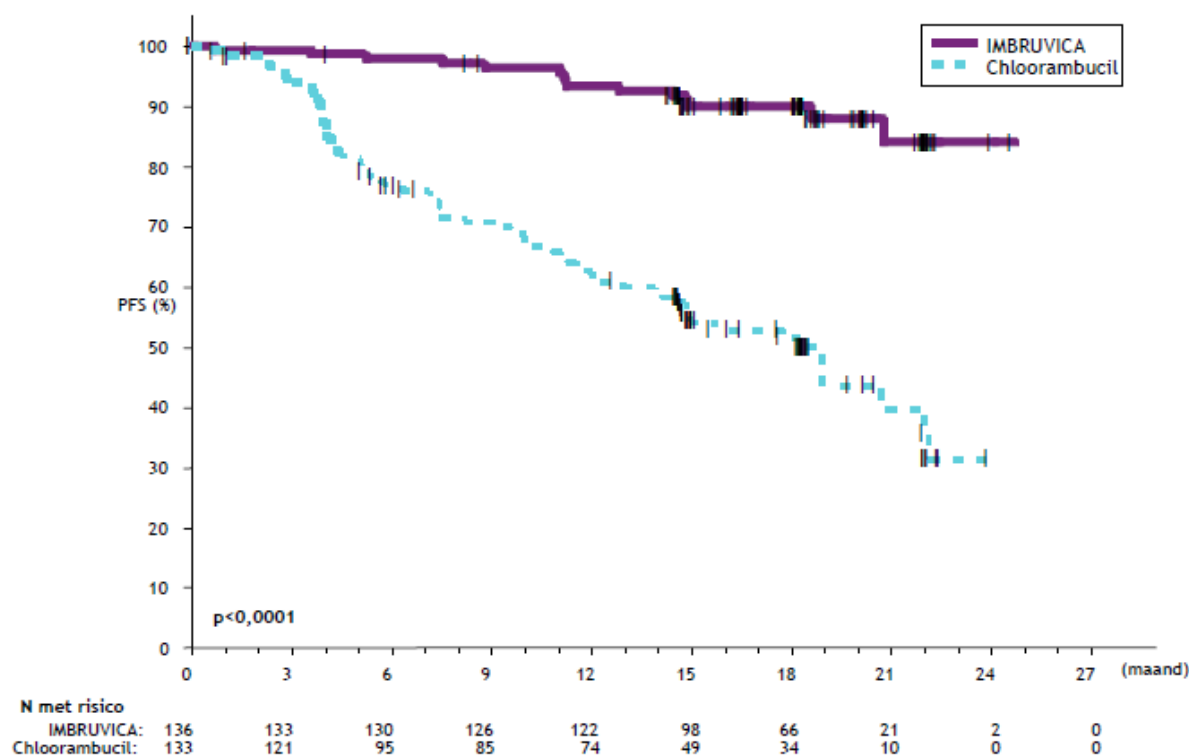
Eindpunt	IMBRUVICA n = 136	Chloorambucil n = 133
PFS^a		
Aantal voorvallen (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95%-BI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR+PR)	82,4%	35,3%
p-waarde	< 0,0001	
OS^b		
Aantal overlijdensgevallen (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95%-BI)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

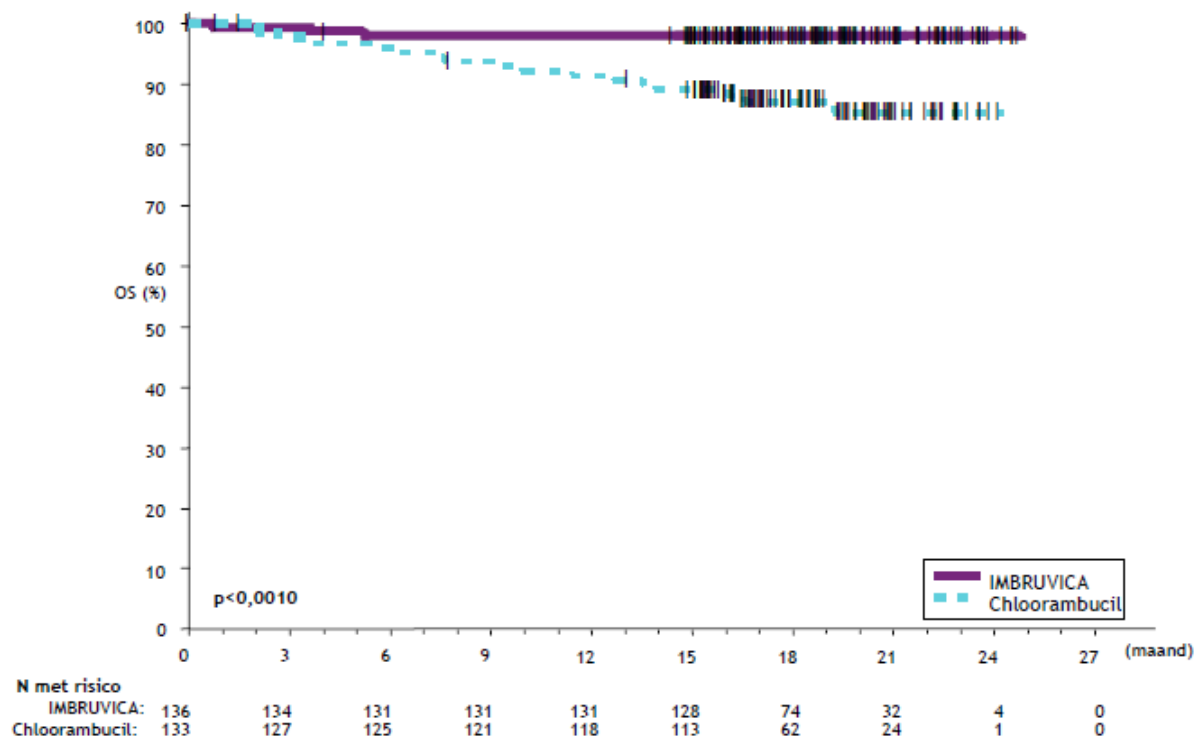
^a Beoordeeld door de IRC, mediane *follow-up* 18,4 maanden.

^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



Patiënten met CLL die minstens één eerdere behandeling kregen

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 alkylenderend 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-performancestatus 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 en bij 31% een 11q-deletie.

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 5.

Tabel 5: 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 = algeheel 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.

De werkzaamheid was in alle onderzochte subgroepen gelijk, ook bij patiënten met en zonder 17p-deletie, een vooraf vastgestelde stratificatiefactor (tabel 6).

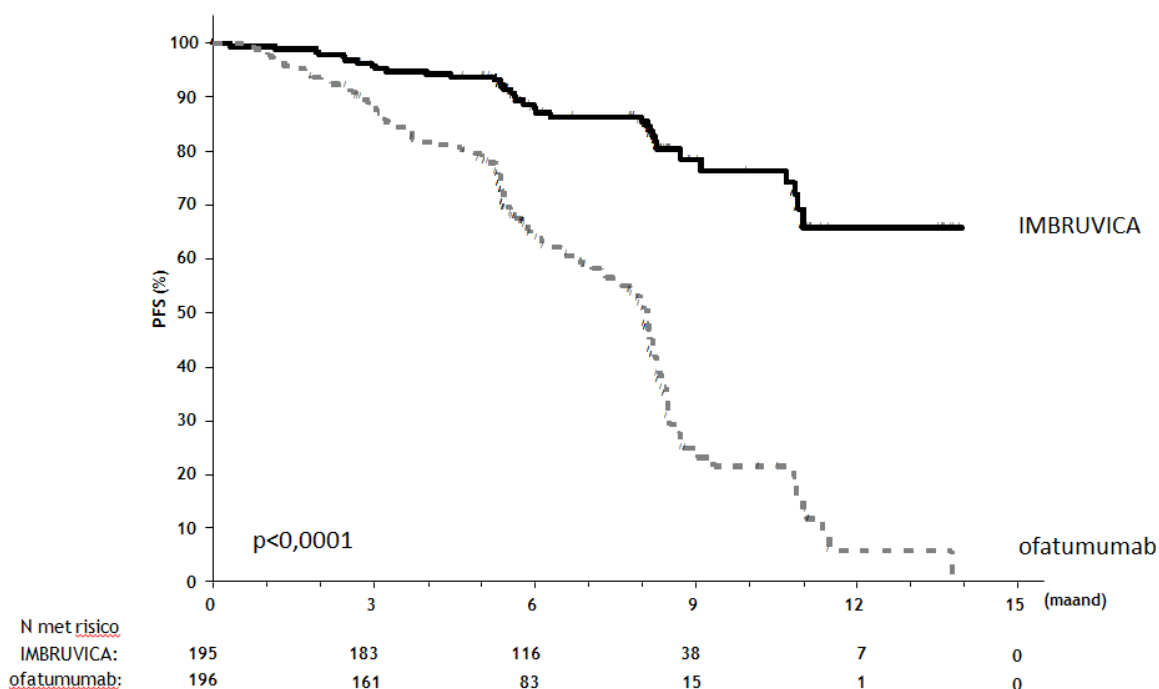
Tabel 6: Subgroepanalyse van PFS (studie PCYC-1112-CA)

	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)
<i>Bulky disease</i>			
< 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 4 toont de Kaplan-Meier-curve voor PFS.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA



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 7.

Tabel 7: 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

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 ≤ 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 8.

Tabel 8: 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

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%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IMBRUVICA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met MCL, CLL en lymfoplasmacytair lymfoom (LPL) (voor informatie over pediatriesch gebruik, 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 hoofzakelijk omgezet door CYP3A4, waarbij een dihydrodiolmetabooliet 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 [^{14}C]-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

Er werden geen farmacokinetische studies met IMBRUVICA verricht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

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 metaboolieten 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 substraten van CYP

In vitro-studies gaven aanwijzingen dat ibrutinib een zwakke reversibele remmer is van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en intestinaal (maar niet heptisch) CYP3A4 en dat het geen klinisch relevante tijdsafhankelijke remming vertoont van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6. De dihydrodiolmetabooliet van ibrutinib is een zwakke remmer van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2D6. De dihydrodiolmetabooliet is *in vitro* op zijn hoogst een zwakke inductor van CYP450 iso-enzymen. Hoewel ibrutinib een gevoelig CYP3A4-substraat is, heeft het geen klinisch relevant effect op de eigen blootstelling.

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 dihydrodiolmetabooliet en andere metaboolieten 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

Croscarmellose-natrium
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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/08/2018

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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 lactose (als monohydraat).

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 lactose (als monohydraat).

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 lactose (als monohydraat).

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 lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde 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 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.

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, zowel als monotherapie als in combinatietherapie, is 420 mg eenmaal daags (voor details over de combinatietherapie zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosis voor de behandeling van WM is 420 mg eenmaal daags.

De behandeling dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.

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 niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger, neutropenie van graad 3 of hoger met infectie of koorts, of graad 4 hematologische toxiciteit. Nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel), kan de behandeling met IMBRUVICA worden hervat met de beginindosis. Als de toxiciteit opnieuw optreedt, dient de eenmaaldaagse dosis te worden verminderd

met 140 mg. Een tweede dosisverlaging met 140 mg kan zo nodig worden overwogen. Als deze toxiciteit na twee dosisverlagingen aanwezig blijft of terugkeert, stop dan met dit geneesmiddel.

De aanbevolen dosisaanpassingen staan hieronder beschreven:

Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
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
Derde	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
Vierde	stop met IMBRUVICA	stop met IMBRUVICA

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 \geq 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

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 hemorragie, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van hemorragie zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van hemorragie, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorragie en hematurie.

Patiënten die warfarine of andere vitamine K-antagonisten nodig hadden, werden uitgesloten van deelname aan de fase II- en fase III-studies met IMBRUVICA. Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend. Supplementen zoals visolie en vitamine E-preparaten dienen vermeden te worden. Het risico op bloeding kan toenemen als IMBRUVICA wordt gebruikt bij patiënten die andere anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen nodig hebben. Men dient dan ook bijzonder voorzichtig te zijn als er een behandeling met anticoagulantia is ingesteld.

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.

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, 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.

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 viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken te worden overwogen.

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.

Hartaritmie

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn atriumfibrilleren, boezemfladderen en gevallen van ventriculaire tachyritmie gemeld. Gevallen van atriumfibrilleren en boezemfladderen zijn in het bijzonder gemeld bij patiënten met cardiale risicofactoren, hypertensie, acute infecties en een voorgeschiedenis van atriumfibrilleren. Zorg voor periodieke klinische controle op hartaritmie bij alle patiënten. Patiënten die symptomen ontwikkelen van aritmie of voor het eerst last krijgen van dyspneu, duizeligheid of flauwvallen, dienen klinisch te worden onderzocht en indien geïndiceerd dient een electrocardiogram (ecg) te worden gemaakt.

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.

Tumorlyssyndroom

Bij behandeling met IMBRUVICA is melding gemaakt van het tumorlyssyndroom. 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.

Virus-reactivatie

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn gevallen gemeld van reactivatie van hepatitis B. De hepatitis B-virus (HBV)-status dient te worden vastgesteld voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld. Bij patiënten met een positieve test op HBV-infectie wordt aanbevolen een arts te consulteren met ervaring in de behandeling van hepatitis B. Bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie dient voor het begin van de behandeling een hepatoloog te worden geconsulteerd en dient de patiënt te worden gemonitord en behandeld volgens de plaatselijke medische standaarden om reactivatie van hepatitis B te voorkomen.

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).

Intolerantie voor hulpstoffen

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

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.

Op basis van *in vitro*-gegevens is ibrutinib een zwakke reversibele remmer van intestinaal CYP3A4. Daarom kan het de blootstelling aan CYP3A4-substraten die gevoelig zijn voor het intestinale CYP3A-metabolisme verhogen. Over deze interactie zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Men dient voorzichtig te zijn als ibrutinib gelijktijdig wordt toegediend met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische marge (zoals dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, ciclosporine, sirolimus en tacrolimus).

Op basis van *in vitro*-gegevens is ibrutinib een zwakke inductor van CYP2B6 en kan het mogelijk de expressie beïnvloeden van andere enzymen en transporters die gereguleerd worden via de constitutieve androstaanreceptor (CAR), bijvoorbeeld CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 en MRP2. De klinische relevantie is niet bekend, maar de blootstelling aan substraten van CYP2B6 (zoals efavirenz en bupropion) en van gelijktijdig gereguleerde enzymen kan na gelijktijdige toediening van ibrutinib verminderd zijn.

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. Op dit moment is het niet

bekend of ibrutinib de werkzaamheid van hormonale anticonceptie kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken daar een barrièremethode aan toe te voegen.

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 pasgeborenen/zuigelingen 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

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

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 981 patiënten behandeld met IMBRUVICA in drie klinische fase II-studies en vier 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.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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*#	16	10
		Bovenste luchtweginfectie	19	1
		Sinusitis*	11	1
		Huidinfectie*	10	3

	Vaak	Sepsis* [#] Urinerweginfectie	4 9	4 2
	Soms	Hepatitis B-reactivatie [@]	< 1	< 1
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker*	6	1
		Basaalcelcarcinoom	3	< 1
		Plaveiselcelcarcinoom	2	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie	30	26
		Trombocytopenie	20	10
	Vaak	Febriele neutropenie	5	5
		Leukocytose	2	1
Lymfocytose		2	1	
Soms	Leukostasesyndroom	< 1	< 1	
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte* ^{#,a}	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Tumorlyssyndroom ^a	1	1
		Hyperurikemie	7	2
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie* ^a	5	< 1
		Hoofdpijn	13	1
	Vaak	Duizeligheid	9	0
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig	7	0
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren	6	3
		Ventriculaire tachyritmie* ^b	1	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie* [#]	30	1
		Blauwe plek*	22	< 1
	Vaak	Subduraal hematoom [#]	1	1
		Epistaxis	8	< 1
Petechiae		7	0	
		Hypertensie*	10	4
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	41	3
		Braken	14	< 1
		Stomatitis*	13	1
		Nausea	27	1
		Constipatie	16	< 1
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen* ^{,a}	Niet bekend	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash*	22	2
	Vaak	Urticaria ^a	1	< 1
		Erytheem ^a	2	0
		Onychoclasia ^a	2	0
	Soms	Angio-oedeem	< 1	< 1
Panniculitis* ^{,a}		< 1	0	
Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom	Niet bekend	Niet bekend	
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	Artralgie	12	1
		Spierspasmen	14	< 1
		Skeletspierstelselpijn*	28	3
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	20	2
		Perifeer oedeem	14	1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.

* Omvat meerdere bijwerkingstermen.

Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

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

^a Spontane meldingen uit postmarketingervaring

^b Frequentie berekend uit klinische studies over monotherapie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Van de 981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld voor B-celmaligniteiten stopte 5% met de behandeling, voornamelijk omwille van bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren onder andere pneumonie, atriumfibrilleren en hemorragie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 6% van de patiënten.

Ouderen

Van de 981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 62% 65 jaar of ouder.

Pneumonie van graad 3 of hoger kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA (13% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 7% van de patiënten jonger dan 65 jaar).

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 :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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: L01XE27.

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 signaal molecuul 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.

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 gerediveerd 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/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 vrouwelijk personen in een diepgaande gerandomiseerde, dubbelblinde QT-studie met placebo en positieve controlemiddelen. Bij een suprathérapeutische 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 suprathérapeutische 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 *Eastern Cooperative Oncology Group* (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)

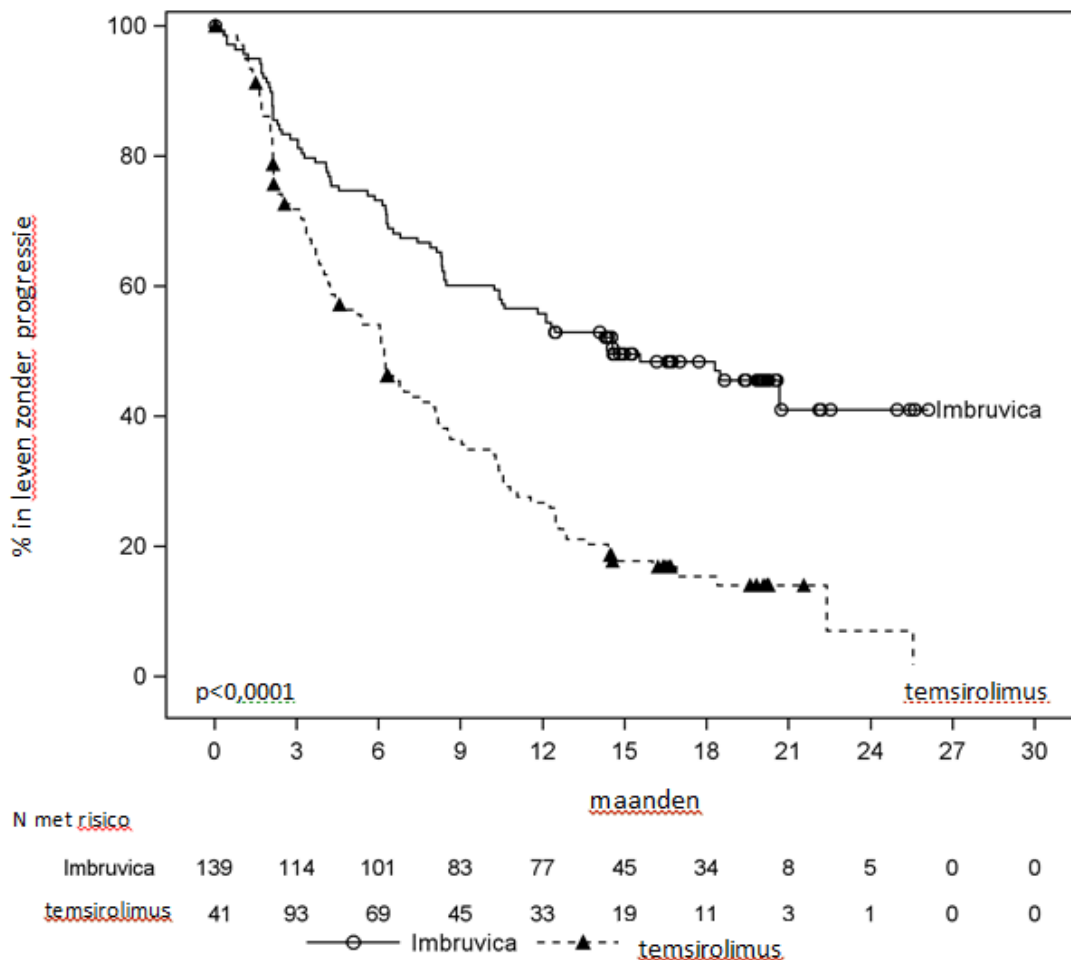
Eindpunt	IMBRUVICA n = 139	temsirolimus n = 141
PFS ^a		
Mediane PFS (95%-BI), (maanden)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95%-BI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-waarde	p < 0,0001	

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

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. Op *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 > 3500 mcg/l, 47% een CrCL < 60 ml/min, en vertoonde 20% van de patiënten del11q.

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

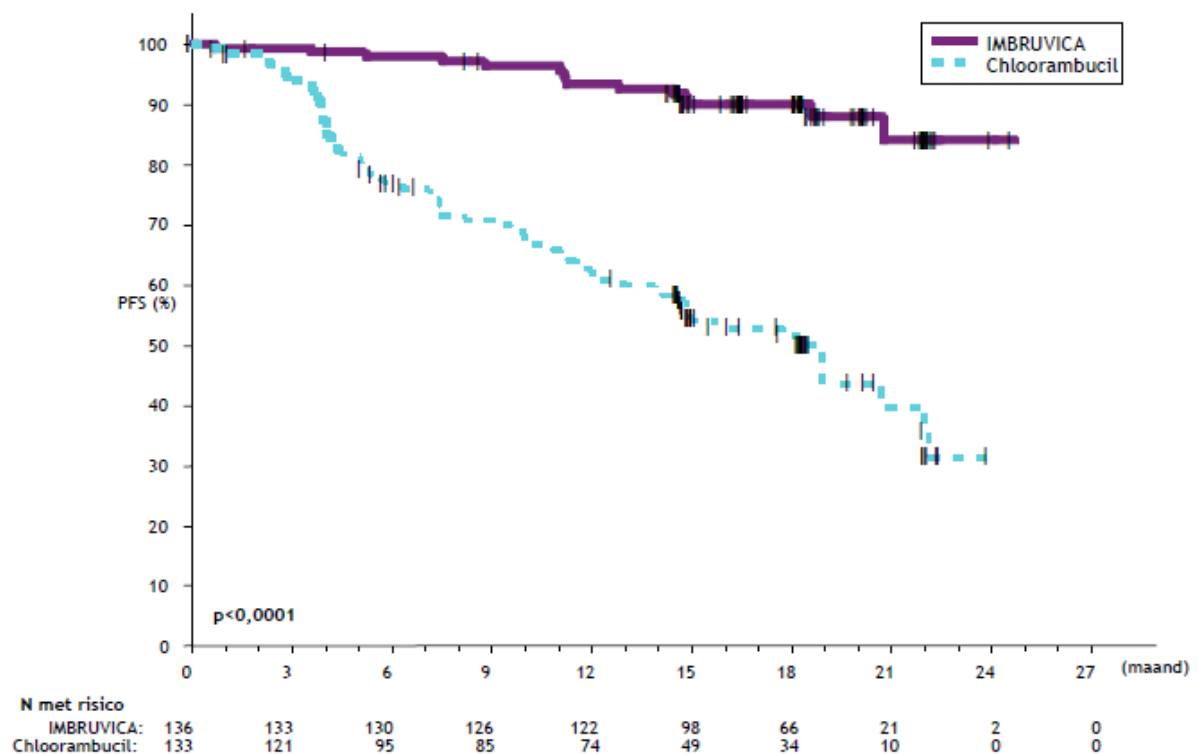
Eindpunt	IMBRUVICA n = 136	Chloorambucil n = 133
PFS^a		
Aantal voorvallen (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95%-BI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR+PR)	82,4%	35,3%
p-waarde	< 0,0001	
OS^b		
Aantal overlijdensgevallen (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95%-BI)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

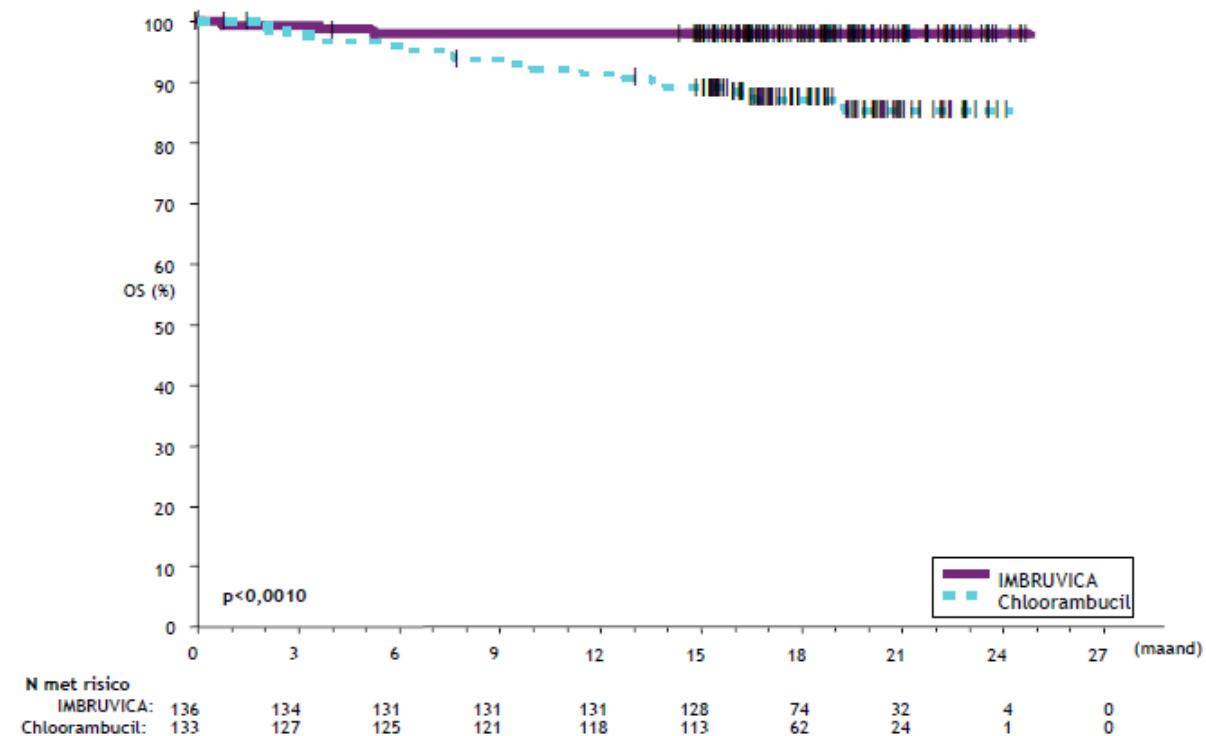
^a Beoordeeld door de IRC, mediane *follow-up* 18,4 maanden.

^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



Patiënten met CLL die minstens één eerdere behandeling kregen

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 alkylenderend 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-performancestatus 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 en bij 31% een 11q-deletie.

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 5.

Tabel 5: 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 = algeheel 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.

De werkzaamheid was in alle onderzochte subgroepen gelijk, ook bij patiënten met en zonder 17p-deletie, een vooraf vastgestelde stratificatiefactor (tabel 6).

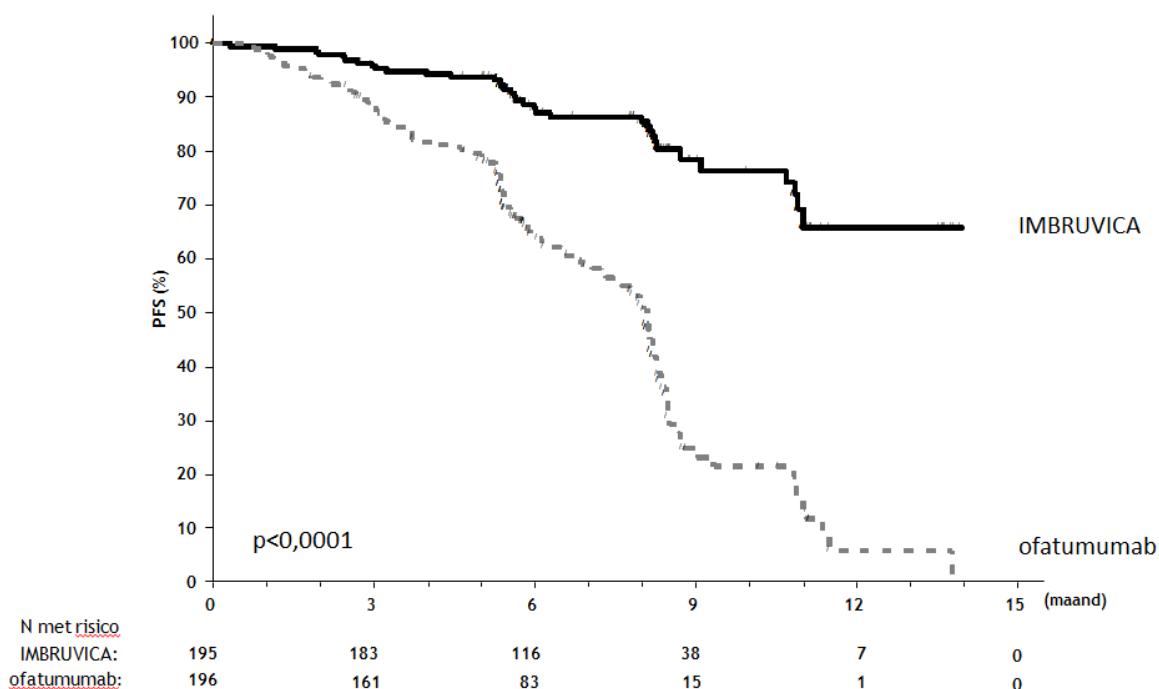
Tabel 6: Subgroepanalyse van PFS (studie PCYC-1112-CA)

	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)
<i>Bulky disease</i>			
< 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 4 toont de Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve voor PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA



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 7.

Tabel 7: 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

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 ≤ 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 8.

Tabel 8: 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

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%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IMBRUVICA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met MCL, CLL en lymfoplasmacytair lymfoom (LPL) (voor informatie over pediatrisch gebruik, 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 hoofzakelijk omgezet door CYP3A4, waarbij een dihydrodiolmetabooliet 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 [^{14}C]-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

Er werden geen farmacokinetische studies met IMBRUVICA verricht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

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 metaboolieten 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 substraten van CYP

In vitro-studies gaven aanwijzingen dat ibrutinib een zwakke reversibele remmer is van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en intestinaal (maar niet hepatisch) CYP3A4 en dat het geen klinisch relevante tijdsafhankelijke remming vertoont van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6. De dihydrodiolmetabooliet van ibrutinib is een zwakke remmer van CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2D6. De dihydrodiolmetabooliet is *in vitro* op zijn hoogst een zwakke inductor van CYP450 iso-enzymen. Hoewel ibrutinib een gevoelig CYP3A4-substraat is, heeft het geen klinisch relevant effect op de eigen blootstelling.

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 dihydrodiolmetabooliet en andere metaboolieten 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

Tabletkern

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Croscarmellosematrium
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

Polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium blisterverpakking van 14 filmomhulde tabletten in een kartonnen wallet. Elk doosje bevat 2 wallets (28 filmomhulde tabletten).

Polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium blisterverpakking van 10 filmomhulde tabletten in een 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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

27/03/2019

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