Imbruvica	prijs ex-factory excl. BTW
140 mg - 90 harde capsules	5.740,20 €
140 mg - 120 harde capsules	7.653,60 €

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: IMBRUVICA 140 mg harde capsules. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke harde capsule bevat 140 mg ibrutinib. **FARMACEUTISCHE VORM:** Harde capsule (capsule). Witte, opake, harde capsule van 22 mm lang, met daarop in zwarte inkt 'ibr 140 mg'. **Therapeutische indicaties:** IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL). IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad. IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. IMBRUVICA is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM. **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 SKP). 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. Als IMBRUVICA wordt toegediend in combinatie met anti-CD20-behandelingen, wordt het aanbevolen om IMBRUVICA vóór rituximab of obinutuzumab toe te dienen als beide op dezelfde dag worden gegeven. *Dosisaanpassingen:* Matige en sterke CYP3A4-remmers veroorzaken verhoogde blootstelling aan ibrutinib. 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 begindosis. 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 ≥ 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. *Leverinsufficiëntie:* Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. In een leverinsufficiëntiestudie lieten gegevens een verhoogde blootstelling aan ibrutinib zien. 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). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de hulpstoffen. Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met IMBRUVICA. **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1.200 patiënten behandeld met IMBRUVICA in drie klinische fase II-studies en zes 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 (≥ 20%) waren diarree, rash, hemorragie (bijv. blauwe plek), neutropenie, skeletspierstelselpijn, nausea en trombocytopenie. De vaakst voorkomende graad 3/4 bijwerkingen (≥ 5%) waren neutropenie, pneumonie en trombocytopenie. 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of bij postmarketingopvolging bij patiënten met B-celmaligniteiten†: Systeem/orgaanklasse:** *Frequentie (Alle graden):* Bijwerking: Alle graden (%) – ≥ Graad 3 (%). **Infecties en parasitaire aandoeningen:** *Zeer vaak:* Pneumonie*,#: 16 – 10. Bovenste luchtweginfectie: 18 – 1. Huidinfectie*: 14 – 3. *Vaak:* Sepsis*,#: 5 – 4. Urineweginfectie: 10 – 2. Sinusitis*: 10 – 1. *Soms:* Cryptokokken-infecties*: < 1 – 0. Pneumocystis-infecties*,#: 1 – 1. Aspergillus-infecties*: 1 – < 1. 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: 21 – 10. *Vaak:* Febriele neutropenie: 5 – 5. Leukocytose: 2 – 1. Lymfocytose: 1 – 1. *Zelden:* Leukostasesyndroom: < 1 – < 1. **Immuunsysteemaandoeningen:** *Vaak:* Interstitiële longziekte*,#,a: 2 – < 1. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** *Vaak:* Tumorlysissyndroom[a]: 1 – 1. Hyperurikemie: 8 – 2. **Zenuwstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Perifere neuropathie*,a: 5 – < 1. Hoofdpijn: 13 – 1. *Vaak:* Duizeligheid: 9 – 0. *Soms:* Cerebrovasculair accident[a,#]: <1 – <1. Voorbijgaande ischemische aanval[a]: 1 – <1. Ischemische beroerte[a,#]: <1 – <1. **Oogaandoeningen:** *Vaak:* Gezichtsvermogen wazig: 7 – 0. **Hartaandoeningen:** *Vaak:* Atriumfibrilleren: 7 – 4. *Soms:* Ventriculaire tachyaritmie*,a,b: 1 – < 1. **Bloedvataandoeningen:** *Zeer vaak:* Hemorragie*,#: 31 – 1. Blauwe plek*: 22 – 1. Hypertensie*: 12 – 5. *Vaak:* Epistaxis: 8 – < 1. Petechiae: 7 – 0. *Soms:* Subduraal hematoom#: 1 – 1. **Maagdarmstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Diarree: 39 – 3. Braken: 13 – < 1. Stomatitis*: 12 – 1. Nausea: 25 – 1. Constipatie: 16 – < 1. **Lever- en galaandoeningen:** *Soms:* Leverfalen*,a#: < 1 – < 1. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** *Zeer vaak:* Rash*: 31 – 3. *Vaak:* Urticaria[a]: 1 – < 1. Erytheem[a]: 2 – 0. Onychoclasis[a]: 3 – 0. *Soms:* Angio-oedeem: < 1 – < 1. Panniculitis*,a: 1 – 0. *Niet bekend:* Stevens-johnsonsyndroom: Niet bekend – Niet bekend. **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Artralgie: 14 – 1. Spierspasmen: 14 – < 1. Skeletspierstelselpijn*: 30 – 3. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** *Zeer vaak:* Pyrexie: 20 – 2. Perifeer oedeem: 15 – 1. † Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal. * Omvat meerdere bijwerkingtermen. # 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 1.200 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, hemorragie en trombocytopenie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 7% van de patiënten. *Ouderen:* Van de 1.200 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 64% 65 jaar of ouder. Pneumonie van graad 3 of hoger kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA (12% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 7% van de patiënten jonger dan 65 jaar). Veiligheid op lange termijn: De gegevens over de veiligheid op lange termijn over 5 jaar, afkomstig van 1.178 patiënten (therapienaïeve patiënten met CLL/SLL n = 162, gerecidiveerd/refractair CLL/SLL n = 646 en gerecidiveerd/refractair MCL n = 370) behandeld met IMBRUVICA, werden geanalyseerd. De mediane duur van behandeling voor CLL/SLL was 51 maanden (bereik: 0,2 tot 98 maanden), waarbij respectievelijk 70% en 52% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van de behandeling voor MCL was 11 maanden (bereik: 0 tot 87 maanden) waarbij respectievelijk 31% en 17% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. Het algehele bekende veiligheidsprofiel van patiënten die waren blootgesteld aan IMBRUVICA bleef consistent, afgezien van een stijgende prevalentie van hypertensie, en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. De prevalentie van hypertensie van graad 3 of hoger was 4% (jaar 0-1), 6% (jaar 1-2), 8% (jaar 2-3), 9% (jaar 3-4) en 9% (jaar 4-5). De incidentie over de periode van 5 jaar was 11%. 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Nederland**: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België. **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). **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST:** 17/04/2020. *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

Janssen-Cilag NV

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Verpakking Imbruvica®	Af-fabriekprijs excl. BTW (€)
140 mg, 30 tabletten	€ 1.913,40
280 mg, 30 tabletten	€ 3.826,80
420 mg, 30 tabletten	€ 5.740,20
560 mg, 30 tabletten	€ 7.653.60

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten; IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten; IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten; IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet van 140 mg bevat 28 mg lactosemonohydraat. IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib. Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet van 280 mg bevat 56 mg lactosemonohydraat. IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib. Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet van 420 mg bevat 84 mg lactosemonohydraat. IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib. Hulpstoffen met bekend effect: Elke filmomhulde tablet van 560 mg bevat 112 mg lactosemonohydraat. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet (tablet). IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten: Geelgroene tot groene ronde tabletten (9 mm), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '140' is aangegeven. IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten: Paarse langwerpige tabletten (15 mm lang en 7 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '280' is aangegeven. IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten: Geelgroene tot groene langwerpige tabletten (17,5 mm lang en 7,4 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '420' is aangegeven. IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten: Gele tot oranje langwerpige tabletten (19 mm lang en 8,1 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '560' is aangegeven. **Therapeutische indicaties:** IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL). IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad. IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. IMBRUVICA is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM. **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 skp). 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. Als IMBRUVICA wordt toegediend in combinatie met anti-CD20-behandelingen, wordt het aanbevolen om IMBRUVICA vóór rituximab of obinutuzumab toe te dienen als beide op dezelfde dag worden gegeven. *Dosisaanpassingen:* Matige en sterke CYP3A4-remmers veroorzaken verhoogde blootstelling aan ibrutinib. 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 begindosis. 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 ≥ 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. *Leverinsufficiëntie:* Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. In een leverinsufficiëntiestudie lieten gegevens een verhoogde blootstelling aan ibrutinib zien. 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). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de hulpstof(fen). Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met IMBRUVICA. **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1.200 patiënten behandeld met IMBRUVICA in drie klinische fase II-studies en zes 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 (≥ 20%) waren diarree, rash, hemorragie (bijv. blauwe plek), neutropenie, skeletspierstelselpijn, nausea en trombocytopenie. De vaakst voorkomende graad 3/4 bijwerkingen (≥ 5%) waren neutropenie, pneumonie en trombocytopenie. 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst. **Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of bij postmarketingopvolging bij patiënten met B-celmaligniteiten[†]: Systeem/orgaanklasse:** *Frequentie (Alle graden):* Bijwerking: Alle graden (%) – ≥ Graad 3 (%). **Infecties en parasitaire aandoeningen:** *Zeer vaak:* Pneumonie[*, #]: 16 – 10. Bovenste luchtweginfectie: 18 – 1. Huidinfectie*: 14 – 3. *Vaak:* Sepsis[*, #]: 5 – 4. Urineweginfectie: 10 – 2. Sinusitis*: 10 – 1. *Soms:* Cryptokokken-infecties*: < 1 – 0. Pneumocystis-infecties[*, #]: 1 – 1. Aspergillus-infecties*: 1 – < 1. 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: 21 – 10. *Vaak:* Febriele neutropenie: 5 – 5. Leukocytose: 2 – 1. Lymfocytose: 1 – 1. *Zelden:* Leukostasesyndroom: < 1 – < 1. **Immuunsysteemaandoeningen:** *Vaak:* Interstitiële longziekte[*, #, a]: 2 – < 1. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** *Vaak:* Tumorlysissyndroom[a]: 1 – 1. Hyperurikemie: 8 – 2. **Zenuwstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Perifere neuropathie[*, a]: 5 – < 1. Hoofdpijn: 13 – 1. *Vaak:* Duizeligheid: 9 – 0. *Soms:* Cerebrovasculair accident[a, #]: <1 – <1. Voorbijgaande ischemische aanval[a]: 1 – <1. Ischemische beroerte[a, #]: <1 – <1. **Oogaandoeningen:** *Vaak:* Gezichtsvermogen wazig: 7 – 0. **Hartaandoeningen:** *Vaak:* Atriumfibrilleren: 7 – 4. *Soms:* Ventriculaire tachyaritmie[*, a, b]: 1 – < 1. **Bloedvataandoeningen:** *Zeer vaak:* Hemorragie[*, #]: 31 – 1. Blauwe plek*: 22 – 1. Hypertensie*: 12 – 5. *Vaak:* Epistaxis: 8 – < 1. Petechiae: 7 – 0. *Soms:* Subduraal hematoom[#]: 1 – 1. **Maagdarmstelselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Diarree: 39 – 3. Braken: 13 – < 1. Stomatitis*: 12 – 1. Nausea: 25 – 1. Constipatie: 16 – < 1. **Lever- en galaandoeningen:** *Soms:* Leverfalen[*, a, #]: < 1 – < 1. **Huid- en onderhuidaandoeningen:** *Zeer vaak:* Rash*: 31 – 3. *Vaak:* Urticaria[a]: 1 – < 1. Erytheem[a]: 2 – 0. Onychoclasis[a]: 3 – 0. *Soms:* Angio-oedeem: < 1 – < 1. Panniculitis[*, a]: 1 – 0. *Niet bekend:* Stevens-johnsonsyndroom: Niet bekend – Niet bekend. **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** *Zeer vaak:* Artralgie: 14 – 1. Spierspasmen: 14 – < 1. Skeletspierstelselpijn*: 30 – 3. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** *Zeer vaak:* Pyrexie: 20 – 2. Perifeer oedeem: 15 – 1. [†] Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal. * Omvat meerdere bijwerkingtermen. [#] 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 1.200 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, hemorragie en trombocytopenie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 7% van de patiënten. *Ouderen:* Van de 1.200 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 64% 65 jaar of ouder. Pneumonie van graad 3 of hoger kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA (12% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 7% van de patiënten jonger dan 65 jaar). Veiligheid op lange termijn: De gegevens over de veiligheid op lange termijn over 5 jaar, afkomstig van 1.178 patiënten (therapienaïeve patiënten met CLL/SLL n = 162, gerecidiveerd/refractair CLL/SLL n = 646 en gerecidiveerd/refractair MCL n = 370) behandeld met IMBRUVICA, werden geanalyseerd. De mediane duur van behandeling voor CLL/SLL was 51 maanden (bereik: 0,2 tot 98 maanden), waarbij respectievelijk 70% en 52% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van de behandeling voor MCL was 11 maanden (bereik: 0 tot 87 maanden) waarbij respectievelijk 31% en 17% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. Het algehele bekende veiligheidsprofiel van patiënten die waren blootgesteld aan IMBRUVICA bleef consistent, afgezien van een stijgende prevalentie van hypertensie, en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. De prevalentie van hypertensie van graad 3 of hoger was 4% (jaar 0-1), 6% (jaar 1-2), 8% (jaar 2-3), 9% (jaar 3-4) en 9% (jaar 4-5). De incidentie over de periode van 5 jaar was 11%. 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, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Nederland**: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, België. **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). **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN LAATSTE GOEDKEURING VAN DE TEKST:** 17/04/2020. *Meer informatie is beschikbaar op verzoek.*

Janssen-Cilag NV

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson