



PRAKTISCHE GIDS

imbruvica®
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

Inhoudsopgave

- 1 Werkingsmechanisme
- 2 Terugbetaalde indicaties
- 3 Farmaceutische vorm, samenstelling & verpakking
- 4 Contra-indicaties
- 5 Dosering & toediening
- 6 Dosisaanpassingen
- 7 Co-medicatie
- 8 Bijzondere voorzorgen
- 9 Recapitulatie: dosisaanpassingen of -onderbrekingen
- 10 Algemene aanbevelingen

Voor meer informatie, gelieve de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) te raadplegen.



1. Werkingsmechanisme¹

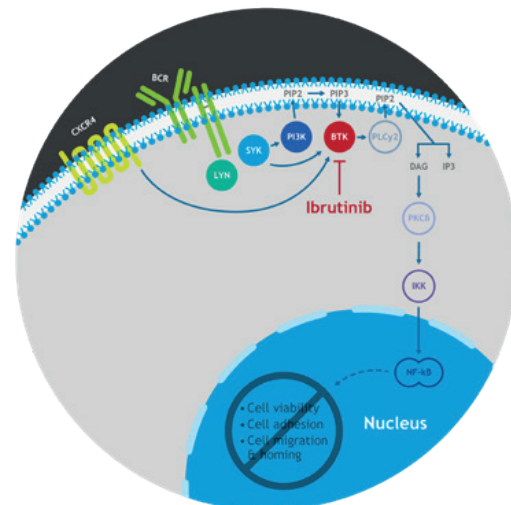
Imbruvica® (ibrutinib) is een *first-in-class, small-molecule*, doelgerichte inhibitor van Bruton's tyrosine kinase (BTK).¹

BTK is de spil in de BCR*-signaleringsroute, wat voor de activatie van paden zorgt die nodig zijn voor de beweging, chemotaxis en adhesie van B-cellen.¹

Data tonen dat Imbruvica BTK binnen uren na de toediening remt, en BTK gedurende 24 uur bezet houdt in de mononucleaire cellen in perifeer bloed.¹

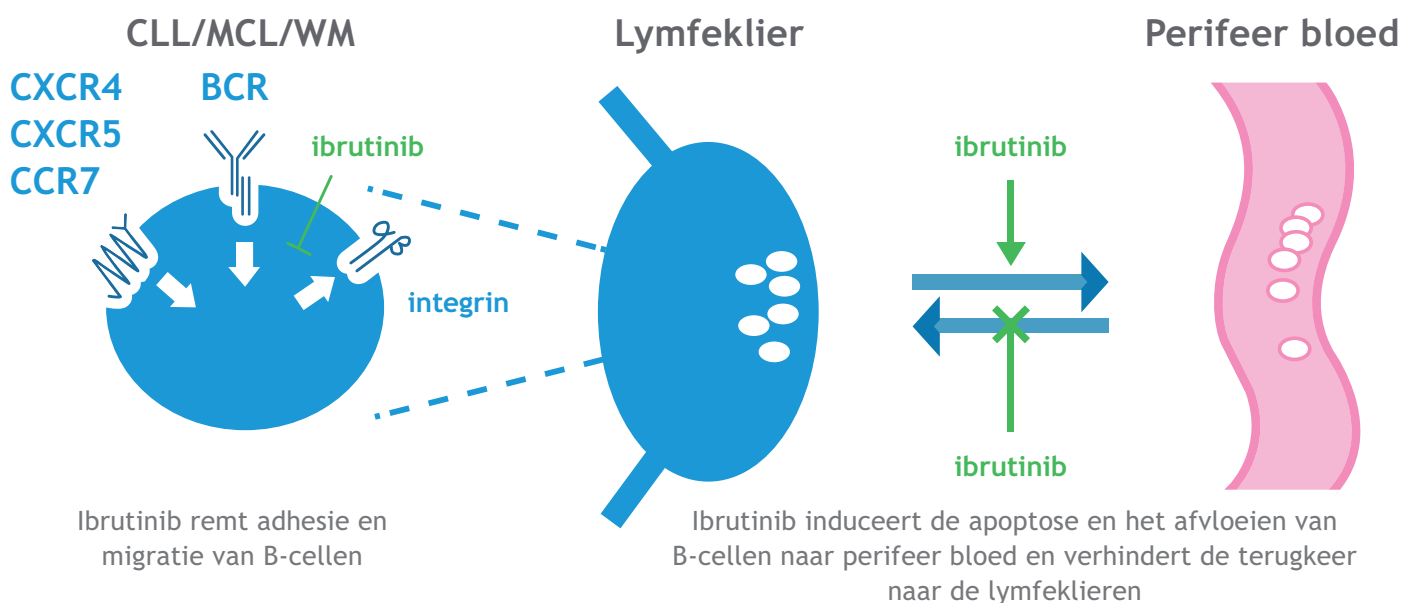
Aangezien voortdurend nieuwe BTK wordt geproduceerd en Imbruvica snel uit het lichaam wordt verwijderd, is dagelijkse inname noodzakelijk om BTK te blijven inhiberen.¹

BTK-activiteit en BCR-signalering



* BCR = B-Cell Receptor

Door Imbruvica geïnduceerde lymfocytose is geen aanwijzing voor inferieure PFS²⁻⁵



Progressievrije overleving was gelijkwaardig bij patiënten met een partiële respons* op Imbruvica en aanhoudende lymfocytose in vergelijking met patiënten met een complete of partiële respons* na 12 maanden⁶

*niet genormaliseerd of < 50% vs. baseline binnen de 12 maanden

** PFS: Progression-Free Survival - Progressievrije Overleving

imbruvica[®]
(ibrutinib)
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules



2. Terugbetaalde indicaties

Imbruvica® (ibrutinib) is terugbetaald voor de behandeling van:⁷

CLL*: In 1^{ste} lijn

- Volwassen patiënten
- In aanmerking voor behandeling volgens de meest recente criteria van de IWCLL[†]
- Patiënten met aangetoonde aanwezigheid van **17p-deletie of TP53-mutatie** en waarbij opstart van behandeling werd goedgekeurd door het MOC (multidisciplinair oncologisch consult)
OF
- Als monotherapie voor **patiënten met co-morbiditeiten** waardoor zij niet in aanmerking komen voor een behandeling op basis van fludarabine

CLL: Vanaf 2^e lijn

- Volwassen patiënten
- In aanmerking voor behandeling volgens de meest recente criteria van de IWCLL[†]
- Na minstens 1 eerdere behandeling

MCL**: Vanaf 2^e lijn

- Volwassen patiënten
- Gerecidiveerd of refractair MCL - na minstens 1 eerdere behandeling
- In overeenstemming met de BHS*-richtlijnen voor de behandeling van MCL

WM***: Vanaf 1^e lijn

- Volwassen patiënten
- Als monotherapie of in combinatie met rituximab
- In overeenstemming met de BHS[°]-richtlijnen voor de behandeling van WM

* CLL: Chronische Lymfatische Leukemie

** MCL: Mantelcellymfoom

*** WM: Ziekte van Waldenström

† IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

° BHS : Belgian Hematology Society



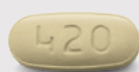
3. Farmaceutische vorm, samenstelling en verpakking

3.1 Farmaceutische vorm

Imbruvica filmomhulde tabletten

1x1

Dankzij de nieuwe formulaties van de Imbruvica filmomhulde tabletten is **1 x 1 filmomhulde tablet/dag** voldoende om de aanbevolen dagelijkse dosis van **420 mg** (voor CLL en WM) en **560 mg** (voor MCL) te bereiken.



Imbruvica®
Filmomhulde tablet
1 x **420 mg** ibrutinib



Imbruvica®
Filmomhulde tablet
1 x **560 mg** ibrutinib

3.2 Samenstelling

Tabletkern: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, croscarmellose-natrium, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, povidon, natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulling: macrogol, polyvinylalcohol, talk, titaniumdioxide (E171)

- **140 mg:** zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)
- **280 mg:** zwart ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172)
- **420 mg:** zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)
- **560 mg:** rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)

imbruvica®
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

3.3 Verpakking



Een **Imbruvica** verpakking bevat 30 filmomhulde tabletten.

▣▣▣▣ De tabletten zitten verpakt in een doos met 3 blisters van telkens 10 tabletten.



Uw patiënt kan zijn/haar dagelijkse inname gemakkelijk opvolgen door de dagen op de blister in te vullen.

▣▣▣▣ 1x1 filmomhulde tablet per dag voor CLL, MCL en MW



4. Contra-indicaties¹

Algemeen

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstof(fen).
- Het gebruik van bereidingen op basis van **sint-janskruid** is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met Imbruvica.

1x1

5. Dosering & toediening

Dosering



420 mg
per dag

CLL Chronische lymfatische leukemie
WM Ziekte van Waldenström

1x1 filmomhulde tablet tot aan progressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie 'Dosisaanpassingen')



560 mg
per dag

MCL Mantelcellymfoom

1x1 filmomhulde tablet tot aan progressie of onaanvaardbare toxiciteit (zie 'Dosisaanpassingen')

Toediening



1 TABLET
1X/DAG



GEEN KRUIDENMIDDEL
GENAAMD SINT-JANSKRUID



MET EEN GLAS WATER
niet breken/kauwen



GEEN VOEDINGSSUPPLEMENTEN ZOALS
VISOLIE, VITAMINE E OF LIJNZAAD



ELKE DAG OP ONGEVEER
HETZELFDE TIJDSTIP
ongeacht voor/tijdens/na de maaltijd



GEEN POMPELMOES(SAP) OF (SAP VAN)
ZURE SINAASAPPEL
en geen supplementen die mogelijk
pompelmoes of zure sinaasappel bevatten

imbruvica®
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules



6. Dosisaanpassingen

In geval van specifieke bijwerkingen of geneesmiddeleninteracties moet de dosis van Imbruvica tijdelijk worden aangepast. De 140 mg verpakking en 280 mg verpakking zijn bedoeld voor dosisaanpassingen:

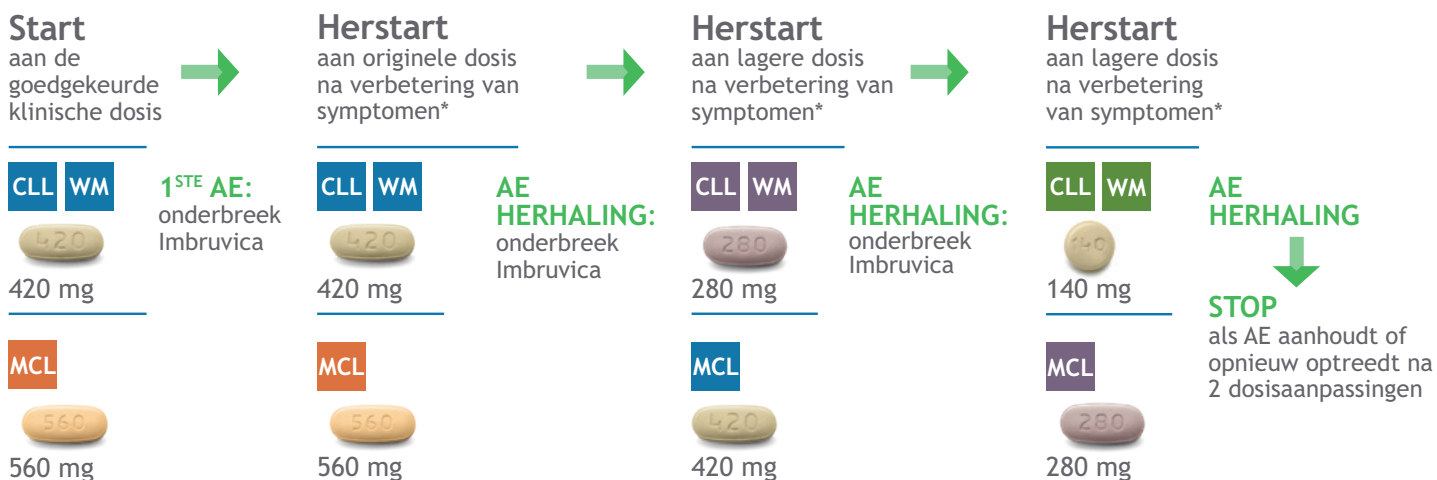


6.1 Dosisaanpassingen - bijwerkingen (AEs)¹

Therapie met Imbruvica moet worden onderbroken bij:

- Niet-hematologische AE van \geq graad 3
- Hematologische AE van graad 4
- Neutropenie van \geq graad 3 met infectie of koorts

Aanbevolen dosisaanpassingen voor deze AEs



imbruvica
(ibrutinib)

560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

6.2 Hoe bijwerkingen van graad 1/2 onderscheiden van deze van \geq graad 3?⁸

Gradaties van bijwerkingen (AEs) - algemeen

Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4	Graad 5
Mild; asymptomatisch of milde symptomen; enkel klinische of diagnostische observatie; geen ingreep geïndiceerd.	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve ingreep geïndiceerd; beperkende, leeftijdsspecifieke, instrumentele ADL.**	Ernstig of medisch significant, maar geen direct levensgevaar; ziekenhuisopname of verlenging van ziekenhuisopname; leidend tot invaliditeit; beperkende ADL wat betreft zelfzorg.**	Levensbedreigend; dringende ingreep geïndiceerd.	Overlijden als gevolg van de bijwerking.
Geen dosisaanpassing van Imbruvica vereist.		De behandeling met Imbruvica moet tijdelijk worden onderbroken en moet worden hervat van zodra de toestand is verbeterd.* Evalueer de voor- en nadelen van de behandeling met Imbruvica voor elke patiënt en volg de aanbevelingen voor dosisaanpassingen indien de symptomen aanhouden.		

* De symptomen van de bijwerking zijn afgenomen tot graad 1 of de initiële toestand (resolutie).

** Activiteiten van dagelijks leven (ADL): Instrumentele ADL verwijst naar het bereiden van maaltijden, kopen van boodschappen of kleding, gebruiken van de telefoon, omgaan met geld, enz. ADL met betrekking tot zelfzorg verwijst naar zichzelf wassen, aan- en uitkleden, zelf eten, het toilet gebruiken, medicatie innemen en niet bedlegerig zijn.



Gradaties atriumfibrilleren

Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4	Graad 5
Asymptomatisch, ingreep niet geïndiceerd.	Niet-dringende medische ingreep geïndiceerd.	Symptomatisch, dringende medische ingreep geïndiceerd; hulpmiddel (bv. pacemaker); ablatie; nieuwe episode.	Levensbedreigende gevolgen; embolie die een dringende medische ingreep vereist.	Overlijden als gevolg van de bijwerking.
Geen dosisaanpassing van Imbruvica vereist.		De behandeling met Imbruvica moet tijdelijk worden onderbroken en moet worden hervat van zodra de toestand is verbeterd.* Evalueer de voor- en nadelen van de behandeling met Imbruvica voor elke patiënt en volg de aanbevelingen voor dosisaanpassingen indien de symptomen aanhouden.		

* De symptomen van de bijwerking zijn afgenomen tot graad 1 of de initiële toestand (resolutie).

** Activiteiten van dagelijks leven (ADL): Instrumentele ADL verwijst naar het bereiden van maaltijden, kopen van boodschappen of kleding, gebruiken van de telefoon, omgaan met geld, enz. ADL met betrekking tot zelfzorg verwijst naar zichzelf wassen, aan- en uitkleden, zelf eten, het toilet gebruiken, medicatie innemen en niet bedlegerig zijn.



Gradaties bloedingen

Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4	Graad 5
Mild; asymptomatisch of milde symptomen; enkel klinische of diagnostische observatie; geen ingreep geïndiceerd.	Matig; minimale, lokale of niet-invasieve ingreep geïndiceerd; beperkende, leeftijdsspecifieke, instrumentele ADL.**	Ernstig of medisch significant, maar geen direct levensgevaar; ziekenhuisopname of verlenging van ziekenhuisopname; transfusie geïndiceerd; leidend tot invaliditeit; beperkende ADL wat betreft zelfzorg.**	Levensbedreigend; dringende ingreep geïndiceerd.	Overlijden als gevolg van de bijwerking.
Geen dosisaanpassing van Imbruvica vereist.		De behandeling met Imbruvica moet tijdelijk worden onderbroken en moet worden hervat van zodra de toestand is verbeterd.* Evalueer de voor- en nadelen van de behandeling met Imbruvica voor elke patiënt en volg de aanbevelingen voor dosisaanpassingen indien de symptomen aanhouden.		

* De symptomen van de bijwerking zijn afgenomen tot graad 1 of de initiële toestand (resolutie).

** Activiteiten van dagelijks leven (ADL): Instrumentele ADL verwijst naar het bereiden van maaltijden, kopen van boodschappen of kleding, gebruiken van de telefoon, omgaan met geld, enz. ADL met betrekking tot zelfzorg verwijst naar zichzelf wassen, aan- en uitkleden, zelf eten, het toilet gebruiken, medicatie innemen en niet bedlegerig zijn.



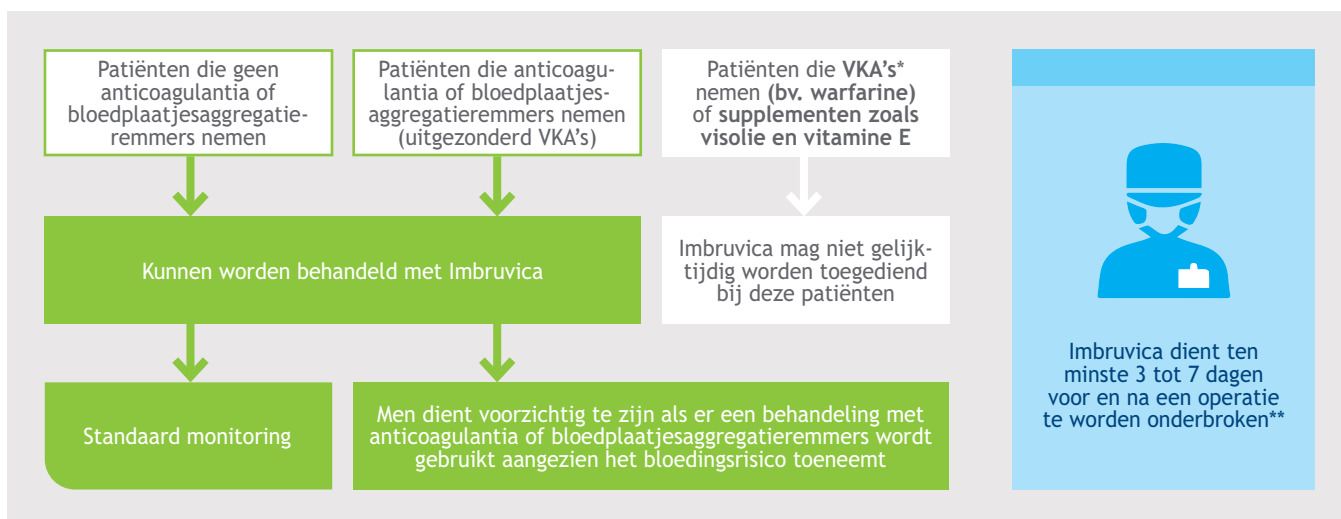
7. Co-medicatie

7.1 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: hemorragische gebeurtenissen¹

Anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers (AC/AP)

- Bij patiënten die met Imbruvica waren behandeld, zijn meldingen geweest van bloedingen, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van bloedingen zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van bloedingen, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracranieële hemorrhagie en hematurie.
- Het gelijktijdig gebruik van ofwel anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen (plaatjesaggregatieremmers) met Imbruvica verhoogt het risico op ernstige bloedingen. Met anticoagulantia werd een hoger risico op ernstige bloedingen vastgesteld dan met plaatjesaggregatieremmers. Overweeg de risico's en de voordelen van behandeling met anticoagulantia of met plaatjesaggregatieremmers wanneer deze gelijktijdig met Imbruvica worden toegediend.
- Bijkomend gebruik van Imbruvica en anticoagulantia/bloedplaatjesaggregatieremmers vereist een **intensieve opvolging**. Controleer op klachten en symptomen van bloeding.¹
- Warfarine of andere vitamine K-antagonisten, alsook supplementen op basis van visolie en vitamine E, mogen niet gelijktijdig met Imbruvica toegediend worden.

7.2 Co-medicatie met anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers (AC/AP)¹



* patiënten die warfarine of andere vitamine K-antagonisten nodig hadden, werden uitgesloten van de fase 2- en fase 3-studies van Imbruvica

**afhankelijk van het type operatie en het bloedingsrisico

* Vergelijkende therapieën zonder AP/AC: 2,6% en vergelijkende therapieën met AP/AC: 3,1%

** bloeding \geq graad 3 of CNS-bloeding ongeacht de graad

Aanbevelingen Gribben e.a.: Imbruvica en AC/AP⁹

De volgende aanbevelingen van Europese CLL-deskundigen kunnen in overweging genomen worden bij het toedienen van Imbruvica in combinatie met anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers:

Anticoagulantia/bloedplaatjesaggregatieremmers	Aanbeveling van artsen
Enkelvoudige bloedplaatjesaggregatieremmer	<ul style="list-style-type: none">• Start Imbruvica en zet bloedplaatjesaggregatietherapie verder.• Indien er overmatige blauwe plekken of bloedingen ontstaan, overweeg dan om met de behandeling van aspirine te stoppen.
Duale therapie met plaatjesremmende middelen (DAPT)	<ul style="list-style-type: none">• Start Imbruvica en overweeg om één bloedplaatjesaggregatieremmer stop te zetten OF• Voor DAPT op korte termijn: overweeg om tijdelijk te stoppen met Imbruvica.• Voor DAPT op lange termijn: overweeg alternatieve behandelingsopties voor Imbruvica.
Antistollingsmiddelen	<ul style="list-style-type: none">• Bij patiënten behandeld met Imbruvica die gelijktijdig directe orale anticoagulantia (DOACs) ontvangen, is de incidentie van ernstige bloedingen laag gebleken (2%; 1/49 patiënten).[†]• DOAC's worden als geschikt beschouwd om toe te dienen in combinatie met Imbruvica.
Vitamine K-antagonisten	<ul style="list-style-type: none">• Patiënten werden uitgesloten van deelname aan Imbruvica fase 2- en 3-klinische studies als ze warfarine of andere vitamine K-antagonisten nodig hadden.• Vitamine K-antagonisten mogen niet in combinatie met Imbruvica toegediend worden.• Vervang de vitamine K-antagonist door een DOAC alvorens de behandeling met Imbruvica te starten.


[†] Opmerking: de gegevens zijn afkomstig van een gebundelde analyse van 1768 patiënten behandeld met ibrutinib met B-celmaligniteiten uit volledige klinische studies van enkelvoudige of combinatietherapieën met ibrutinib⁹


7.2 Co-medicatie met CYP3A4 -remmers en -inductoren

Co-medicatie CYP3A4¹

Imbruvica wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, wat het risico op interacties tussen geneesmiddelen verhoogt. Gelijktijdig gebruik van Imbruvica met sterke of matige CYP3A4-remmers/inductoren moet waar mogelijk vermeden worden.

- Indien een **CYP3A4-inductor** moet gebruikt worden, controleer patiënten dan nauwgezet op tekenen van verminderde werkzaamheid van Imbruvica.
- Indien gelijktijdig gebruik van een **matige of sterke CYP3A4-remmer** niet kan worden vermeden, moeten de volgende **dosisaanpassingen** gevolgd worden en moeten patiënten intensief opgevolgd worden op tekenen van toxiciteit van Imbruvica.

Sterke CYP3A4-remmers ^{1*}		
Geneesmiddelenklasse	Substraat	Inname van Imbruvica
Antibiotica	clarithromycine, telithromycine	 telkens 1 tablet/dag van 140 mg
Antidepressiva	nefazodon	
Antimycotica	itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	
Antivirale therapeutica	indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, darunavir	
Overige	cobicistat, buprenorfine/naloxon	

Matige CYP3A4-remmers ^{1*}		
Geneesmiddelenklasse	Substraat	Inname van Imbruvica
Antibiotica	ciprofloxacine, erythromycine	 telkens 1 tablet/dag van 280 mg
Antihypertensiva / antiaritmica	amiodaron, diltiazem, dronedaron, verapamil	
Anti-emetica / anti-nausea	aprepitant	
Antimycotica	fluconazol	
Antineoplastische middelen	crizotinib, imatinib	
Antivirale therapeutica	amprenavir, atazanavir, fosamprenavir	

Sterke/matige CYP3A4-inductoren ^{1*}		
Geneesmiddelenklasse	Substraat	Inname van Imbruvica
Antibiotica	rifampicine	Gebruik van Imbruvica wordt afgeraden
Anti-epileptica	carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon	
Antineoplastische middelen	dabrafenib, enzalutamide	
Overige	sint-janskruid (hypericum perforatum)	

* Niet-exhaustieve lijst

- Om de kans op interactie in het maag-darmstelsel tot een minimum te beperken, moeten orale P-gp of BCRP-substraten met een smalle therapeutische marge, zoals **digoxine** of **methotrexaat**, **ten minste 6 uur voor of na Imbruvica worden ingenomen.**
- Supplementen zoals **visolie** en **vitamine E-preparaten** moeten **vermeden worden.**

▶ Imbruvica mag niet worden ingenomen met pomelmoes(sap) of (sap van) zure sinaasappel.

8. Bijzondere voorzorgen¹



Nierinsufficiëntie

Imbruvica wordt minimaal geklaard door de nieren.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Behandeling met Imbruvica bij patiënten met nierinsufficiëntie

Licht of matige nierinsufficiëntie (Creatinineklaring > 30 ml/min)	Geen dosisaanpassing nodig.
Ernstige nierinsufficiëntie (Creatinineklaring < 30 ml/min)	Als de voordelen opwegen tegen de risico's; controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteitsverschijnselen.
Dialysepatiënt	Geen gegevens beschikbaar.



Leverinsufficiëntie

Imbruvica wordt gemetaboliseerd in de lever.

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met verstoorde leverfunctie.

Inname van Imbruvica bij patiënten met leverinsufficiëntie

Child-Pugh-klasse A (licht)	 telkens 1 tablet/dag van 280 mg
Child-Pugh-klasse B (matig)	 telkens 1 tablet/dag van 140 mg
Child-Pugh-klasse C (ernstig)	Behandeling wordt niet aangeraden

- Controleer patiënten op tekenen van toxiciteit.
- Volg zo nodig de aanbevolen dosisaanpassingen.





imbruvica[®]
(ibrutinib)
560, 420, 280, 140 mg tablets | 140 mg capsules

Patiënten die bijzondere aandacht/ nauwgezet toezicht vereisen (geen contra-indicaties!):

- patiënten in behandeling met anticoagulans/aggregatieremmer: zie “Co-medicatie anticoagulantia en/of bloedplaatjesaggregatieremmers”
- patiënten met een hoog aantal circulerende lymfocyten ($> 400\ 000/\text{mm}^3$)
- patiënten die gelijktijdig een CYP3A4-remmer of -inductor gebruiken: zie “Co-medicatie CYP3A4”
- patiënten met cytopenie graad 3 of 4
- patiënten met interstitiële longziekte
- patiënten met infecties
- patiënten met tumorlyssyndroom
- patiënten met niet-melanome huidkanker
- patiënten met atriumfibrilleren, boezemfladderen en ventriculaire tachyritmie
- patiënten met een positieve hepatitis B-serologie
- vrouwen die zwanger kunnen worden
- patiënten met hypertensie
- patiënten met cerebrovasculaire accidenten

9. Recapitulatie: dosisaanpassingen of -onderbrekingen¹

- geen dosisaanpassing vereist in functie van leeftijd / gewicht, noch voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie.
- dosisaanpassingen/onderbrekingen zijn nodig bij patiënten:

Met een selectieve bijwerking van graad 3/4	Pas de dosis van Imbruvica aan volgens het dosis-reductieschema.
Die gelijktijdig CYP3A4-remmers nemen	Matige CYP3A4-remmer 1 x 280 mg tablet /dag 
	Sterke CYP3A4-remmer 1 x 140 mg tablet /dag of onderbreking tot 7 dagen 
Met leverinsufficiëntie	Licht (Child-plug klasse A) 1 x 280 mg tablet /dag 
	Matig (Child-plug klasse B) 1 x 140 mg tablet /dag 
	Sterk (Child-Pugh class C) Niet aanbevolen
Die een chirurgische ingreep moeten ondergaan	Onderbreek Imbruvica gedurende 3-7 dagen voor en na een chirurgische ingreep.*

* In functie van de aard van de ingreep en het bloedingsrisico.

10. Algemene aanbevelingen¹

- De patiënt moet bijwerkingen onmiddellijk melden aan de behandelende arts.
- De patiënt moet Imbruvica blijven innemen tot de arts vraagt ermee te stoppen.

Wat moet de patiënt doen als hij:

- **Meer Imbruvica heeft ingenomen dan voorgeschreven?**
Contact opnemen met een arts of meteen naar een ziekenhuis gaan.

- **Is vergeten een dosis in te nemen?**
Deze dosis alsnog zo snel mogelijk dezelfde dag innemen. De volgende dag moet hij weer het gewone schema volgen.

De patiënt dient geen dubbele dosis in te nemen om een vergeten dosis in te halen.



Gedurende de behandeling met Imbruvica kan de patiënt zich vermoeid of duizelig voelen. Dit kan het vermogen beïnvloeden om een auto te besturen of om machines te bedienen.

