

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

Beerse, 17 juli 2017
Ons kenmerk: PHBE/JAN/0717/0001

Betreft: Ibrutinib (Imbruvica® 140 mg harde capsules) en het risico op hepatitis B-reactivatie: testen op hepatitis B-virus voordat een behandeling met Imbruvica wordt gestart

Geachte Dokter,
Geachte Apotheker,
Mevrouw, Mijnheer,

In overleg met het Europees geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil Janssen-Cilag NV u informeren over het volgende:

Samenvatting

Er zijn gevallen gemeld van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV) bij patiënten die ibrutinib (Imbruvica®) ontvingen. Derhalve:

- **dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie voordat een behandeling met Imbruvica wordt gestart;**
- **indien patiënten een positieve hepatitis B-serologie hebben, wordt aanbevolen een hepatoloog te consulteren voordat een behandeling met Imbruvica wordt gestart;**
- **dienen patiënten met positieve hepatitis B-serologie die Imbruvica nodig hebben te worden gemonitord en behandeld volgens de lokale medische zorgstandaarden, om reactivatie van hepatitis B virus (HBV) te voorkomen.**

Bijkomende informatie over het risico en aanbevelingen

Een cumulatieve review van de data van klinische studies en postmarketing-gevallen heeft meldingen aan het licht gebracht van reactivatie van hepatitis B bij patiënten die werden behandeld met ibrutinib. Tot op heden zijn er geen meldingen van fulminant leverfalen die hebben geleid tot levertransplantatie. Er is echter één fatale casus gemeld van hepatitis B-activatie en gelijktijdig gemetastaseerd melanoom van de lever, long en milt. De tijd tot ontstaan van hepatitis B-activatie was variabel, zonder duidelijk patroon. Ibrutinib werd in de meeste gevallen gestaakt of onderbroken. In het algemeen werden patiënten behandeld met anti-HBV-medicatie volgens de lokale medische zorgstandaarden, met als gevolg een verlaging van de viral load van HBV. In enkele gevallen was de rol van de ibrutinib-therapie bij het ontstaan van de gebeurtenis vertekend (confounded), als gevolg van een eerdere of gelijktijdige chemo-immunotherapie die eveneens met virusreactivatie wordt geassocieerd. Enkele van de patiënten hadden een gedocumenteerde voorgeschiedenis van hepatitis B en in andere gevallen was de hepatitis B-serologiestatus bij aanvang niet gemeld.

Onder patiënten in door het bedrijf gesponsorde klinische studies komt hepatitis B-activatie niet vaak voor (frequentie 'soms': 0,2%). Patiënten met actieve hepatitis B werden bij deze gesponsorde studies van deelname uitgesloten.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiters van Imbruvica zullen worden aangepast, zodat ze de nieuwe veiligheidsinformatie bevatten, zoals aanbevolen door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de nationale bevoegde autoriteiten.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP's en bijsluiters zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITERS en SKP'S (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Imbruvica te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook aan het Janssen Customer Service Center gemeld worden via 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Vraag voor bijkomende informatie

Indien u nog vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Imbruvica, kunt u contact opnemen met ons Customer Service Center, rechtstreeks te bereiken via telefoonnummer 0800 93 377 of per e-mail naar janssen@jacbe.jnj.com.

Hoogachtend,



Gerald Panday MD MBA
Country Medical Director Benelux

Bijlage: vermeldingen betreffende Hepatitis B-reactivatie die zullen toegevoegd of aangepast worden in de SKP van Imbruvica

Vermeldingen betreffende Hepatitis B-reactivatie die zullen toegevoegd of aangepast worden in de SKP van Imbruvica

Rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartaritmie

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn atriumfibrilleren, boezemfladder en gevallen van ventriculaire tachyritmie gemeld. Gevallen van atriumfibrilleren en boezemfladder 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.

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.

Rubriek 4.8: Bijwerkingen

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* [#] Bovenste luchtweginfectie Sinusitis* Huidinfectie*	16 19 11 10	10 1 1 3
	Vaak	Sepsis* [#] Urineweginfectie	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 3	1 < 1
		Basaalcelcarcinoom Plaveiselcelcarcinoom	2	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie Trombocytopenie	30 20	26 10
	Vaak	Febriële neutropenie Leukocytose Lymfocytose	5 2 2	5 1 1
	Soms	Leukostasesyndroom	< 1	< 1
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte ^{*,# ,a}	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Tumorlyssyndroom ^a Hyperurikemie	1 7	1 2
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn	13	1
	Vaak	Duizeligheid	9	0
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig	7	0
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren Ventriculaire tachyarritmie* ^b	6 1	3 0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie* [#] Blauwe plek*	30 22	1 < 1
	Vaak	Subduraal hematoom [#] Epistaxis Petechiae Hypertensie*	1 8 7 10	1 < 1 0 4
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Diarree Braken Stomatitis* Nausea Constipatie	41 14 13 27 16	3 < 1 1 1 < 1
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Leverfalen ^{*, a}	Niet bekend	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (Alle graden)	Bijwerking	Alle graden (%)	≥ Graad 3 (%)
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	
Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom	Niet bekend	Niet bekend	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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.