

3. studenog 2022. godine

Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama minimizacije rizika, uključujući preporuke za prilagodbu doze, za lijek Imbruvica (ibrutinib) zbog povećanog rizika od ozbiljnih srčanih događaja

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelj odobrenja Janssen Cilag International N.V. želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Ibrutinib povećava rizik od fatalnih i ozbiljnih srčanih aritmija i zatajenja srca.**
- **Bolesnici starije dobi, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnog statusa ≥ 2 ili oni sa srčanim komorbiditetima mogu biti izloženi većem riziku od srčanih događaja, uključujući iznenadne fatalne srčane događaje.**
- **Prije uvođenja liječenja ibrutinibom potrebno je provesti odgovarajuću kliničku ocjenu anamneze srčanih bolesti i srčane funkcije.**
- **U bolesnika s čimbenicima rizika za srčane događaje potrebno je ocijeniti koristi i rizike prije uvođenja liječenja lijekom Imbruvica te se mogu razmotriti druge terapijske mogućnosti.**
- **Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja zbog moguće pojave znakova pogoršanja srčane funkcije. Ako se navedeni znakovi pojave, bolesnike je potrebno klinički zbrinuti.**
- **Liječenje ibrutinibom treba privremeno prekinuti kod svake nove pojave zatajenja srca 2. stupnja ili srčanih aritmija 3. stupnja ili njihovog pogoršanja. Liječenje može ponovno započeti u skladu s novim preporukama za prilagodbu doze (pojednosti u nastavku).**

Dodatne informacije

Ibrutinib je indiciran:

- u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL).
- u monoterapiji ili u kombinaciji s rituksimabom ili obinutuzumabom ili venetoklaksom za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).
- u monoterapiji ili u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) za liječenje odraslih bolesnika s KLL-om koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju.
- u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su prethodno primili najmanje jednu terapiju ili u prvoj liniji liječenja za bolesnike kod kojih kemoimunoterapija nije prikladno liječenje. Ibrutinib je u kombinaciji s rituksimabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s WM-om.

Ocjena objedinjenih podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja ibrutiniba ukazala je na gotovo pet puta veću grubu incidenciju iznenadne srčane smrti, iznenadne smrti ili srčane smrti u skupini liječenoj ibrutinibom (11 slučajeva; 0,48%) u odnosu na usporednu skupinu (2 slučaja; 0,10%). Nakon prilagodbe za izloženost opaženo je dvostruko povećanje stope incidencije (stopa incidencije prilagođene za izloženost [engl. *exposure adjusted incidence rate*, EAIR] izražena kao broj ispitanika s događajem na 100 bolesnik-mjeseci pod rizikom iznosila je 0,02 u skupini bolesnika liječenih ibrutinibom u odnosu na 0,01 u usporednoj skupini).

Temeljem ocjene dostupnih podataka o kardiotsičnosti ibrutiniba, u informacije o lijeku uvrštene su dodatne mjere za minimizaciju srčanog rizika. Bolesnici starije dobi, ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnog statusa ≥ 2 ili oni sa srčanim komorbiditetima mogu biti izloženi većem riziku od tih događaja, uključujući iznenadne fatalne srčane događaje.

Prije uvođenja liječenja ibrutinibom potrebno je provesti odgovarajuću kliničku ocjenu anamneze srčanih bolesti i srčane funkcije. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova kliničkog pogoršanja srčane funkcije. Ako se navedeni znakovi pojave, bolesnike je potrebno klinički zbrinuti. Razmotrite dodatne pretrage (npr. EKG, ehokardiogram) sukladno indikaciji za bolesnike u kojih su prisutne kardiovaskularne tegobe.

U bolesnika s relevantnim čimbenicima rizika za srčane događaje potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja liječenja lijekom Imbruvica te se mogu razmotriti druge terapijske mogućnosti.

U skladu s navedenim ažuriran je dio 4.4. Sažetka opisa svojstava lijeka, a u dio 4.8. Sažetka opisa svojstava lijeka uvršten je srčani zastoj kao nuspojava lijeka.

Nadalje, pregledani su klinički podaci o bolesnicima koji su doživjeli srčane događaje 3. ili višeg stupnja kako bi se utvrdilo je li došlo do ponovne pojave toksičnosti u bolesnika kojima je nakon prvobitne toksičnosti smanjena doza lijeka Imbruvica u odnosu na one kojima doza nije smanjena. Analize ukazuju na nižu incidenciju ponovne pojave srčanih događaja u bolesnika kojima je doza lijeka Imbruvica smanjena u odnosu na one bolesnike kojima doza nije smanjena.

S obzirom na navedeno, dio 4.2. Sažetka opisa svojstava lijeka ažuriran je kako bi uključivao sljedeće preporuke:

Liječenje lijekom Imbruvica treba prekinuti kod svake nove pojave zatajenja srca 2. stupnja ili srčanih aritmija 3. stupnja ili njihovog pogoršanja. Jednom kada se simptomi toksičnosti ublaže do 1. stupnja ili vrate na početno stanje (oporavak), liječenje lijekom Imbruvica može ponovno započeti u preporučenoj dozi prema sljedećoj tablici:

Događaji	Pojava toksičnosti	Prilagodba doze nakon oporavka kod MCL-a	Prilagodba doze nakon oporavka kod KLL-a/WM-a
Zatajenje srca 2. stupnja	Prva	Ponovno započnite liječenje dozom od 420 mg na dan	Ponovno započnite liječenje dozom od 280 mg na dan
	Druga	Ponovno započnite liječenje dozom od 280 mg na dan	Ponovno započnite liječenje dozom od 140 mg na dan
	Treća	Prekinite primjenu lijeka Imbruvica	
Srčane aritmije 3. stupnja	Prva	Ponovno započnite liječenje dozom od 420 mg na dan [†]	Ponovno započnite liječenje dozom od 280 mg na dan [†]
	Druga	Prekinite primjenu lijeka Imbruvica	
Zatajenje srca 3. ili 4. stupnja Srčane aritmije 4. stupnja	Prva	Prekinite primjenu lijeka Imbruvica	

[†] Prije nastavka liječenja ocijenite omjer koristi i rizika.

Preporučene prilagodbe doze kod drugih događaja koji nisu srčane prirode (nehematološke toksičnosti \geq 3. stupnja, neutropenije \geq 3. stupnja praćene infekcijom ili vrućicom ili hematološke toksičnosti 4. stupnja) u načelu su nepromijenjene, uz dodatak sljedeće napomene uz tablicu: „Pri ponovnom uvođenju liječenja treba primijeniti istu ili nižu dozu na temelju ocjene koristi i rizika. U slučaju ponovne pojave toksičnosti dnevnu dozu treba smanjiti za 140 mg.“

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Lokalni predstavnik nositelja odobrenja Janssen Cilag International N.V.:

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Janssen

Oreškovićevo 6H, 10010 Zagreb

Tel: 01 6610 700

e-mail: JJSAFETY@jnocr.jnj.com

S poštovanjem,

 **Johnson & Johnson S.E.**
d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb

11

Alden Dalagija, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju Johnson & Johnson S.E. d.o.o.