

03.11.2022

## Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

### **Imbruvica (ibrutinib): novi ukrepi za zmanjšanje tveganja, vključno s priporočili za prilagajanje odmerka, zaradi povečanega tveganja za resne srčne dogodke**

Spoštovani,

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas podjetje Janssen-Cilag International N.V. obvešča o naslednjem:

#### **Povzetek**

- **Ibrutinib poveča tveganje za resne, tudi smrtne srčne aritmije in srčno popuščanje.**
- **Pri ostarelih bolnikih z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$  ali s sočasnimi boleznimi srca obstaja povečano tveganje za dogodke, ki vključujejo nenadne srčne dogodke s smrtnim izidom.**
- **Pred uvedbo ibrutiniba je treba opraviti ustrezno klinično oceno anamneze srčnih bolezni in oceniti delovanje srca.**
- **Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja za srčne dogodke je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imbruvica temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja.**
- **Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov kliničnega slabšanja srčne funkcije ter bolnike ustrezno zdraviti.**
- **Zdravljenje z ibrutinibom je treba prekiniti v primeru novega pojava ali poslabšanja obstoječega srčnega popuščanja stopnje 2 ali srčnih aritmij stopnje 3. Zdravljenje se lahko nadaljuje v skladu z novimi priporočili za prilagoditev odmerjanja (podrobnosti so navedene spodaj).**

#### **Dodatne informacije o varnostnem vprašanju in priporočilih**

Ibrutinib je indiciran:

- kot samostojno zdravilo za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovitvijo limfoma plaščnih celic (MCL - mantle cell lymphoma) ali z na zdravljenje neodzivno obliko te bolezni.
- kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z rituksimabom, obinutuzumabom ali venetoklaxsom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s predhodno nezdravljeno kronično limfocitno levkemijo (KLL).
- kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z bendamustinom in rituksimabom (BR) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s KLL, ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja.
- kot samostojno zdravilo indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z Waldenstromovo makroglobulinemijo (WM - Waldenström's macroglobulinaemia), ki so predhodno prejeli vsaj eno vrsto zdravljenja oziroma v prvi liniji pri bolnikih, ki niso primerni za kemoimunoterapijo. Ibrutinib je v kombinaciji z rituksimabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z WM.

---

Janssen, farmacevtski del Johnson&Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, Slovenia

Tel: +386 (0)1 401 18 00

E-mail: [janssen\\_safety\\_slo@its.jni.com](mailto:janssen_safety_slo@its.jni.com)

---

Ocena podatkov iz randomiziranih kliničnih preskušanj (RCT) skupine z ibrutinibom je pokazala skoraj 5-krat večjo grobo incidenco nenadne srčne smrti, nenadne smrti ali srčne smrti v skupini z ibrutinibom (11 primerov; 0,48 %) v primerjavi s skupino s primerjalnim zdravilom (2 primera; 0,10 %). Po prilagoditvi glede na izpostavljenost so v skupini z ibrutinibom (0,0002) opazili 2-kratno povečanje stopnje incidence (EAIR, izraženo kot število oseb z dogodki, deljeno s številom mesecev, ko so bili bolniki izpostavljeni tveganju (patient-months at risk)) dogodkov nenadne srčne smrti, nenadne smrti ali srčne smrti v primerjavi s primerjalnim zdravilom (0,0001).

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov o kardiotsičnosti ibrutiniba so bili v informacije o zdravilu implementirani nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tveganja za srce. Pri ostarelih bolnikih z oceno splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 2$  ali s sočasnimi boleznimi srca obstaja povečano tveganje za dogodke, ki vključujejo nenadne srčne dogodke s smrtnim izidom.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imbruvica je treba opraviti ustrezno klinično oceno anamneze srčnih bolezni in oceniti delovanje srca. Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov kliničnega slabšanja srčne funkcije ter bolnike ustrezno zdraviti. Pri bolnikih pri katerih so kardiovaskularni pomisleki je potrebno razmisliti o nadaljnjih preiskavah (npr. EKG, ultrazvočna preiskava srca) kot je indicirano.

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja za srčne dogodke je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imbruvica temeljito oceniti razmerje med koristjo in tveganjem ter razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja.

Poglavje 4.4 SmPC je bilo ustrezno posodobljeno in v poglavju 4.8 SmPC je bil dodan neželeni učinek zastoj srca – glejte <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>

Dodatno je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pregledal klinične podatke za bolnike, pri katerih so se pojavili srčni dogodki stopnje 3+, in ocenil, ali so se toksičnosti ponovile pri bolnikih, pri katerih so odmerki zdravila Imbruvica zmanjšali v primerjavi z bolniki, pri katerih po toksičnih učinkih odmerka niso zmanjšali. Analize kažejo na manjšo incidenco ponovitve srčnih dogodkov pri bolnikih, ki so jim odmerki zdravila Imbruvica zmanjšali, v primerjavi z bolniki, pri katerih odmerka zdravila niso zmanjšali.

Na podlagi tega se poglavje 4.2 SmPC posodablja z novimi priporočili, kot sledi:

Zdravljenje z zdravilom Imbruvica je treba prekiniti pri pojavu novega ali poslabšanju obstoječega srčnega popuščanja stopnje 2 ali srčnih aritmij stopnje 3. Ko se simptomi toksičnega delovanja zmanjšajo na stopnjo 1 ali povsem izzvenijo (ko bolnik okreva), nadaljujte zdravljenje z zdravilom Imbruvica v priporočenem odmerku v skladu s spodnjo preglednico.

Dogodki	Pojav toksičnega delovanja	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri MCL	Prilagoditev odmerjanja po okrevanju pri KLL/WM
srčno popuščanje stopnje 2	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan	ponovna uvedba z 280 mg na dan
	drugič	ponovna uvedba z 280 mg na dan	ponovna uvedba s 140 mg na dan
	tretjič	ukinitev zdravljenja z zdravilom Imbruvica	
srčne aritmije stopnje 3	prvič	ponovna uvedba s 420 mg na dan <sup>†</sup>	ponovna uvedba z 280 mg na dan <sup>†</sup>
	drugič	ukinitev zdravljenja z zdravilom Imbruvica	
srčno popuščanje stopnje 3 ali 4  srčne aritmije stopnje 4	prvič	ukinitev zdravljenja z zdravilom Imbruvica	

<sup>†</sup> Pred nadaljevanjem zdravljenja ocenite razmerje med koristjo in tveganjem.

Priporočene prilagoditve odmerjanja pri nesrčnih dogodkih (nehematološka toksičnost stopnje  $\geq 3$ , nevtropenija s pridružno okužbo ali povišano telesno temperaturo stopnje  $\geq 3$ , ali hematološke toksičnosti stopnje 4) ostajajo večinoma nespremenjene, pri čemer se v preglednico doda naslednja opomba: "Ko nadaljujete z zdravljenjem, zdravilo ponovno uvedite z enakim ali manjšim odmerkom glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem. Če se toksičnost ponovi, zmanjšajte dnevni odmerek za 140 mg".

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Imbruvica poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP ([www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/)).

### **Kontaktne podatki**

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij, se lahko obrnete na Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: (01) 401 1800, e-naslov: [janssen\\_safety\\_slo@its.jnj.com](mailto:janssen_safety_slo@its.jnj.com) ali pokličite kontaktno osebo za farmakovigilanco podjetja Johnson & Johnson d.o.o., Ano Vidmar (tel. št: 041 367 640).

S spoštovanjem,

Ana Vidmar, mag. farm.  
Kontaktna oseba za farmakovigilanco

Domen Groznik  
Prokurist  
Direktor Janssen Slovenija