

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Imbruvica (ibrutynib): Nowe środki minimalizacji ryzyka, w tym zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych

Szanowni Państwo,

Janssen-Cilag International NV w porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragnie przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- **Ibrutynib zwiększa ryzyko wystąpienia śmiertelnych i ciężkich zaburzeń rytmu serca oraz niewydolności serca.**
- **Pacjenci w zaawansowanym wieku, ze stanem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , lub współistniejącymi chorobami serca mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym.**
- **Przed rozpoczęciem stosowania ibrutynibu należy dokonać odpowiedniej oceny klinicznej historii choroby i czynności serca.**
- **U pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imbruvica; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.**
- **Pacjenci podczas leczenia powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów pogorszenia czynności serca i jeśli one wystąpią, odpowiednio leczyć.**
- **Należy wstrzymać podawanie ibrutynibu w przypadku nowego wystąpienia lub pogorszenia się niewydolności serca stopnia 2, lub zaburzeń rytmu serca stopnia 3. Leczenie można wznowić zgodnie z nowymi zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki (szczegóły poniżej).**

Podstawowe informacje

Ibrutynib jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL).
- w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Ibrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

Ocena danych ze zbioru randomizowanych badań klinicznych ibrutynibu wykazała niemal 5-cio krotnie większą częstość występowania zdarzeń nagłego zgonu sercowego, nagłego zgonu lub zgonu sercowego w ramieniu ibrutynibu (11 przypadków; 0,48%) w porównaniu z ramieniem komparatora (2 przypadki; 0,10%). Po skorygowaniu o ekspozycję, zaobserwowano 2-krotny wzrost wskaźnika częstości występowania (EAIR, wyrażony jako liczba uczestników ze zdarzeniami podzielona przez liczbę pacjentomiesięcy pozostających w narażeniu) zdarzeń nagłego zgonu sercowego, nagłego zgonu lub zgonu sercowego w ramieniu ibrutynibu (0,0002) w porównaniu z ramieniem komparatora (0,0001).

Na podstawie oceny dostępnych danych dotyczących kardiotoxyczności ibrutynibu, do druków informacyjnych produktu leczniczego wprowadzono dalsze środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka kardiologicznego. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥ 2 , wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Imbruvica należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i jeśli one wystąpią, powinni być odpowiednio leczeni. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane.

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imbruvica należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Punkt 4.4 ChPL (Charakterystyki Produktu Leczniczego) został odpowiednio zaktualizowany, a w punkcie 4.8 ChPL dodano zatrzymanie krążenia jako działanie niepożądane – patrz: <https://www.janssen.com/poland/produkty>.

Ponadto, podmiot odpowiedzialny przeanalizował dane kliniczne pacjentów doświadczających zdarzeń sercowych stopnia 3.+ i ocenił czy toksyczności nawróciły u pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego Imbruvica, w porównaniu z pacjentami, u których nie zmniejszono dawki w następstwie tych toksyczności. Analizy wskazują na mniejszą częstość występowania nawrotów zdarzeń sercowych u pacjentów, u których zmniejszono dawkę produktu leczniczego Imbruvica, w porównaniu z osobami, u których nie zmniejszono dawki produktu leczniczego Imbruvica.

Na tej podstawie, punkt 4.2 ChPL został zaktualizowany o następujące nowe zalecenia:

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem leczniczym Imbruvica w zalecanej dawce zgodnie z poniższą tabelą:

| Zdarzenia | Wystąpienie toksyczności | MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu | CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu |
|---|--------------------------|--|--|
| Niewydolność serca stopnia 2. | Pierwsze | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę |
| | Drugie | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę | wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę |
| | Trzecie | odstawić produkt Imbruvica | |
| Zaburzenia rytmu serca stopnia 3. | Pierwsze | wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę [†] | wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę [†] |
| | Drugie | odstawić produkt Imbruvica | |
| Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4. | Pierwsze | odstawić produkt Imbruvica | |

[†] Ocenić bilans korzyści do ryzyka przed wznowieniem leczenia.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku zdarzeń niekardiologicznych (toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 ., neutropenia stopnia ≥ 3 . z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczność hematologiczna stopnia 4.) pozostają w większości bez zmian, z dodaniem jedynie następującego przypisu w tabeli: „Przy wznowieniu leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg”.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Imbruvica, zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych, za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

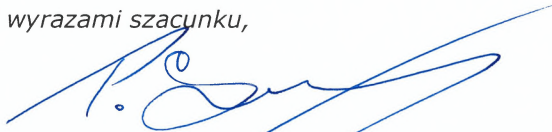
ul. Iłżecka 24

02-135 Warszawa

JanssenPVPoland@its.jnj.com

tel.: +48 22 237 60 00

Z wyrazami szacunku,



Tomasz Skrzypczak

Dyrektor Zarządzający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.