

3. november 2022

## Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

### **Imbruvica (ibrutinib): Nové opatrenia na minimalizáciu rizika vrátane odporúčaní na úpravu dávky z dôvodu zvýšeného rizika závažných srdcových príhod**

Vážený pán doktor, vážená pani doktorka,

spoločnosť Janssen-Cilag International NV si Vás po dohode s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľuje informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

#### Zhrnutie

- **Ibrutinib zvyšuje riziko fatálnych a závažných srdcových arytmií a srdcového zlyhávania.**
- **U pacientov v pokročilom veku, s výkonnostným stavom  $\geq 2$  podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) alebo so srdcovými komorbiditami, je zvýšené riziko srdcových príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod.**
- **Pred začatím liečby ibrutinibom je potrebné klinicky vyhodnotiť funkcie srdca a relevantnú anamnézu.**
- **U pacientov s rizikovými faktormi srdcových príhod sa má pred začatím liečby liekom Imbruvica vyhodnotiť prínos a riziko; môže sa zvažiť iná vhodná liečba.**
- **Počas liečby majú byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli prejavom zhoršenia funkcií srdca a v prípade ich výskytu im má byť poskytnutá adekvátna liečba.**
- **Liečba ibrutinibom sa má prerušiť pri akomkoľvek novom nástupe alebo zhoršení srdcového zlyhávania 2. stupňa alebo srdcových arytmií 3. stupňa. Liečba môže pokračovať podľa nových odporúčaní pre úpravu dávky (podrobnosti nižšie).**

#### Základné informácie o bezpečnostnom probléme

Ibrutinib je indikovaný:

- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).
- ako monoterapia alebo v kombinácii s rituximabom alebo obinutuzumabom alebo venetoklaxom na liečbu dospelých pacientov s doposiaľ neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).
- ako monoterapia alebo v kombinácii s bendamustínom a rituximabom (BR) na liečbu dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s Waldenströmovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, u ktorých nie je vhodná chemoimunoterapia. Ibrutinib v kombinácii s rituximabom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s WM.

Hodnotenie údajov zo skupiny randomizovaných klinických štúdií s ibrutinibom preukázalo takmer 5-násobne vyššiu hrubú incidenciu náhlej srdcovej smrti, náhlej smrti alebo srdcovej smrti v skupine s ibrutinibom (11 prípadov; 0,48 %) oproti skupine s komparátorom (2 prípady; 0,10 %). Pri vztiahnutí incidencie na expozíciu (Exposure Adjusted Incidence Rate, EIAR, vyjadrené ako počet osôb so sledovanými príhodami v pomere k paciento-mesiacom s rizikom) sa v skupine s ibrutinibom (0,0002) oproti skupine s komparátorom (0,0001) pozorovalo 2-násobné zvýšenie príhod náhlej srdcovej smrti, náhlej smrti alebo srdcovej smrti.

Na základe posúdenia dostupných údajov o kardiotoxicite ibrutinibu sa do Súhrnu charakteristických vlastností lieku a Písomnej informácie pre používateľa doplnili ďalšie opatrenia na minimalizáciu kardiálneho rizika. U pacientov v pokročilom veku, s výkonnostným stavom  $\geq 2$  podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) so srdcovými komorbiditami je vyššie riziko výskytu príhod vrátane náhlych fatálnych srdcových príhod.

Pred začatím liečby liekom Imbruvica je potrebné klinicky vyhodnotiť funkcie srdca a relevantnú anamnézu. Pacienti majú byť počas liečby starostlivo sledovaní kvôli klinickým prejavom zhoršenia srdcových funkcií a v prípade ich výskytu im má byť poskytnutá klinická liečba. Zvážte ďalšie vyšetrenie indikované u pacientov s ochoreniami kardiovaskulárneho systému (napr. EKG, echokardiogram).

U pacientov s relevantnými rizikovými faktormi srdcových príhod sa má pred začatím liečby liekom Imbruvica

starostlivo posúdiť pomer prínosu a rizika; môže sa zväžiť iná vhodná liečba.

Časť 4.4 Súhrnu charakteristických vlastností lieku bude zodpovedajúcim spôsobom aktualizovaná a zastavenie srdca bude pridané ako nežiaduci účinok v časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Okrem toho držiteľ rozhodnutia o registrácii prehodnotil klinické údaje u pacientov, u ktorých sa vyskytli srdcové príhody stupňa 3+ a posúdil, či sa toxicita opakovane vyskytla u pacientov, u ktorých bola znížená dávka lieku Imbruvica v porovnaní s pacientmi, u ktorých po výskyte toxicity nedošlo ku zníženiu dávky. Analýzy naznačujú nižšiu incidenciu recidív srdcových príhod u pacientov so zníženou dávkou lieku Imbruvica.

Na základe toho bude časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku aktualizovaná o nové odporúčania nasledovne:

Liečba liekom Imbruvica sa má prerušiť pri každom novom výskyte alebo zhoršení srdcového zlyhávania na stupeň 2 alebo srdcových arytmií na stupeň 3. Po ústupe prejavov toxicity na stupeň 1 alebo východiskový stav (zotavenie), pokračujte v liečbe liekom Imbruvica s odporúčanými dávkami podľa tabuľky nižšie:

Príhody	Výskyt toxicity	Úprava dávky pri MCL po zotavení	Úprava dávky pri CLL/WM po zotavení
Srdcové zlyhávanie 2. stupňa	Prvýkrát	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne
	Druhýkrát	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne	obnovte liečbu s dávkou 140 mg denne
	Tretíkrát	ukončíte liečbu liekom Imbruvica	
Srdcové arytmie 3. stupňa	Prvýkrát	obnovte liečbu s dávkou 420 mg denne <sup>†</sup>	obnovte liečbu s dávkou 280 mg denne <sup>†</sup>
	Druhýkrát	ukončíte liečbu liekom Imbruvica	
Srdcové zlyhávanie 3. alebo 4. stupňa	Prvýkrát	ukončíte liečbu liekom Imbruvica	
Srdcové arytmie 4. stupňa			

<sup>†</sup> Pred obnovením liečby vyhodnoťte prínos a riziko.

Odporúčané úpravy dávky pri výskyte iných ako srdcových príhod (non-hematologická toxicita  $\geq$  3. stupňa, neutropénia  $\geq$  3. stupňa s infekciou alebo horúčkou alebo hematologické toxicity 4. stupňa) zostávajú prevažne nezmenené s pridaním nasledujúcej poznámky pod čiarou k tabuľke: „Pri obnovení liečby začnite rovnakou alebo nižšou dávkou na základe hodnotenia prínosu a rizika. Pri opätovnom výskyte toxicity znížte dennú dávku o 140 mg.“

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Imbruvica na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

#### Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Imbruvica môžete hlásiť aj lokálnej pobočke držiteľa rozhodnutia o registrácii. Ak budete mať ďalšie otázky, alebo potrebujete doplňujúce informácie, obráťte sa, prosím, na: Johnson & Johnson s.r.o., divízia Janssen, CBC III, Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel.: +421 232 408 400, e-mail: [farmakovigilance@its.jnj.com](mailto:farmakovigilance@its.jnj.com).

S pozdravom,

MUDr. Ing. Monika Kuzma, MBA  
Country Medical Lead Slovakia  
Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o.