

26 Οκτωβρίου 2022

## **Imbruvica (ibrutinib): Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων συστάσεων για τροποποίηση της δόσης, λόγω του αυξημένου κινδύνου για σοβαρά καρδιακά συμβάματα**

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Η εταιρεία Janssen-Cilag International NV σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων θα ήθελε να σας ενημερώσει για τα ακόλουθα:

### **Σύνοψη**

- Το Ibrutinib αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρων και σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανεπάρκειας.
- Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με κατάσταση ικανότητας  $\geq 2$  κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ή με καρδιακές συννοσηρότητες μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων αιφνίδιων θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων.
- Πριν την έναρξη του ibrutinib, θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική αξιολόγηση του ιστορικού και της καρδιακής λειτουργίας.
- Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιακά συμβάματα, τα οφέλη και οι κίνδυνοι θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της θεραπείας με Imbruvica-εναλλακτικές θεραπείες δύναται να εξεταστούν.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για σημεία επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας και να αντιμετωπίζονται κλινικά.
- Το Ibrutinib θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας βαθμού 2 ή καρδιακών αρρυθμιών βαθμού 3. Η θεραπεία δύναται να συνεχιστεί σύμφωνα με τις νέες συστάσεις τροποποίησης της δόσης (λεπτομέρειες κατωτέρω).

### **Γενικές πληροφορίες και συστάσεις σχετικά με τις ανησυχίες που αφορούν την ασφάλεια**

Το Ibrutinib ενδείκνυται:

- ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (ΛΚΜ).
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη ή obinutuzumab ή venetoclax ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενηλίκων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ)
- ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μπενδαμουστίνη και ριτουξιμάμη (BR) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΧΛΛ οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.
- ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström (WM), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για χημειο-ανοσοθεραπεία. Το IMBRUVICA σε συνδυασμό με rituximab ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με WM.

Η αξιολόγηση συγκεντρωτικών δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT) του Ibrutinib έδειξε, αδρά, σχεδόν 5 φορές περισσότερα περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, αιφνίδιου θανάτου ή καρδιακού θανάτου στο σκέλος του Ibrutinib (11 περιστατικά - 0,48%) σε σχέση με το σκέλος του συγκριτικού φαρμάκου (2 περιστατικά- 0,10%). Όταν προσαρμόστηκε για την έκθεση, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση του ποσοστού επίπτωσης (EaIR, εκφρασμένο ως αριθμός ατόμων με συμβάματα διαιρεμένος με τους μήνες-ασθενούς σε κίνδυνο) των συμβαμάτων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, αιφνίδιου θανάτου ή καρδιακού θανάτου στο σκέλος του Ibrutinib (0,0002) έναντι του συγκριτικού σκέλους(0,0001).

Με βάση την αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την καρδιοτοξικότητα του ibrutinib, έχουν εφαρμοστεί περαιτέρω μέτρα για την ελαχιστοποίηση του καρδιακού κινδύνου στις πληροφορίες προϊόντος. Οι ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, με κατάσταση ικανότητας  $\geq 2$  κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ή καρδιακές συννοσηρότητες ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένων αιφνίδιων θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων.

Πριν την έναρξη χορήγησης του Imbruvica θα πρέπει να πραγματοποιείται κατάλληλη κλινική αξιολόγηση του ιστορικού και της καρδιακής λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τυχόν σημεία επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας και εφόσον εμφανιστούν να αντιμετωπίζονται κλινικά. Εξετάστε το ενδεχόμενο περαιτέρω αξιολόγησης (π.χ. ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογράφημα), όπως ενδείκνυται για ασθενείς στους οποίους υπάρχει λόγος ανησυχίας καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Για ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακά συμβάματα, να αξιολογείται προσεκτικά η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imbruvica- εναλλακτικές θεραπείες δύναται να εξεταστούν.

Η ενότητα 4.4 της ΠΧΠ έχει επικαιροποιηθεί αναλόγως και η καρδιακή ανακοπή έχει προστεθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια στην ενότητα 4.8 της ΠΧΠ.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ αξιολόγησε κλινικά δεδομένα από ασθενείς που παρουσίασαν καρδιακά συμβάματα Βαθμού 3+ και αξιολόγησε κατά πόσον οι τοξικότητες επανεμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είτε μείωσαν τη δόση του Imbruvica είτε δεν μείωσαν τη δόση τους μετά από αυτές τις τοξικότητες. Οι αναλύσεις υποδεικνύουν χαμηλότερη συχνότητα επανεμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς που μείωσαν τη δόση του Imbruvica σε σύγκριση με αυτούς που δεν μείωσαν την δόση του Imbruvica.

Με βάση τα παραπάνω, η ενότητα 4.2 της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) επικαιροποιήθηκε με νέες συστάσεις ως εξής:

Η θεραπεία με Imbruvica θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση οποιασδήποτε νέας εμφάνισης ή επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας 2ου βαθμού ή καρδιακών αρρυθμιών 3ου βαθμού. Μόλις τα συμπτώματα της τοξικότητας έχουν αποδράμει σε 1ου βαθμού ή στις αρχικές τιμές (ανάκαμψη), ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με Imbruvica στη συνιστώμενη δόση σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

<b>Συμβάματα</b>	<b>Εμφάνιση τοξικότητας</b>	<b>Τροποποίηση της δόσης στο ΑΚΜ μετά από την ανάκαμψη</b>	<b>Τροποποίηση της δόσης στη ΧΑΛ/WM μετά από την ανάκαμψη</b>
Καρδιακή ανεπάρκεια 2 <sup>ου</sup> βαθμού	Πρώτη	ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως
	Δεύτερη	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως	ξαναρχίστε στα 140 mg ημερησίως
	Τρίτη	διακόψτε το Imbruvica	
Καρδιακές αρρυθμίες 3 <sup>ου</sup> βαθμού	Πρώτη	ξαναρχίστε στα 420 mg ημερησίως <sup>†</sup>	ξαναρχίστε στα 280 mg ημερησίως <sup>†</sup>
	Δεύτερη	διακόψτε το Imbruvica	
Καρδιακή ανεπάρκεια 3 <sup>ου</sup> ή 4 <sup>ου</sup> βαθμού Καρδιακές αρρυθμίες 4 <sup>ου</sup> βαθμού	Πρώτη	διακόψτε το Imbruvica	

<sup>†</sup> Αξιολογήστε τη σχέση οφέλους-κινδύνου πριν ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για μη καρδιακά συμβάματα (μη αιματολογική τοξικότητα  $\geq 3$ ου βαθμού, ουδετεροπενία  $\geq 3$ ου βαθμού με λοίμωξη ή πυρετό ή αιματολογικές τοξικότητες 4ου βαθμού) παραμένουν κυρίως αμετάβλητες με μόνη προσθήκη της ακόλουθης υποσημείωσης στον πίνακα: «Όταν ξεκινάτε εκ νέου τη θεραπεία, επανεκκινήστε στην ίδια ή χαμηλότερη δόση με βάση την αξιολόγηση οφέλους κινδύνου. Αν η τοξικότητα επανεμφανιστεί, μειώστε την ημερήσια δόση κατά 140 mg.»

## **Πρόσκληση για αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Imbruvica ▼ (ibrutinib). Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Imbruvica ▼ (ibrutinib) μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040380 ή 213-2040337.

Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στη **Janssen Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.** με τους εξής τρόπους:

- Tel: 6974800729
- Fax: 210 6129190
- Email: [Farmaco@its.jnj.com](mailto:Farmaco@its.jnj.com)

## **Σημεία επαφής με την εταιρεία**

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις ή χρειάζεστε πρόσθετες πληροφορίες, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με την Janssen Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε. και το Τμήμα Ιατρικής Ενημέρωσης στα:

- Τηλέφωνα: 210 8090000

Με εκτίμηση,

## **Εμμανουήλ Κουταλάς**

Διευθυντής Ιατρικού Τμήματος

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.