

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

3. listopadu 2022

Imbruvica (ibrutinib): zvýšené riziko závažných srdečních příhod - nová opatření k minimalizaci rizik, včetně doporučení úpravy dávky

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

Janssen-Cilag International NV ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky Vás chtějí informovat o následujícím:

Souhrn

- **Ibrutinib zvyšuje riziko fatálních a závažných srdečních arytmií a srdečních selhání.**
- **Pacienti v pokročilém věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo se srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi srdečními příhodami včetně náhlých fatálních srdečních příhod.**
- **Před nasazením ibrutinibu je nutno provést klinické vyhodnocení kardiální anamnézy a srdečních funkcí.**
- **U pacientů s rizikovými faktory srdečních příhod se mají před zahájením léčby přípravkem Imbruvica vyhodnotit přínosy a rizika; může být zvážena alternativní léčba.**
- **Pacienty je nutno během léčby pečlivě monitorovat kvůli známkám zhoršení srdečních funkcí, a pokud k tomu dojde, klinicky je léčit.**
- **Ibrutinib se má vysadit při jakémkoli novém nástupu nebo zhoršení srdečního selhání stupně 2 nebo srdečních arytmií stupně 3. Léčbu lze obnovit podle nových doporučení k úpravě dávky (podrobnosti níže).**

Odůvodnění bezpečnostního rizika

Ibrutinib je indikován:

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL).
- v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL).
- v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie. Ibrutinib v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.

Vyhodnocení údajů ze souboru randomizovaných klinických hodnocení ibrutinibu ukázalo téměř 5násobně vyšší hrubou incidenci náhlého srdečního úmrtí, náhlého úmrtí nebo srdečního úmrtí v rameni léčeném ibrutinibem (11 případů; 0,48 %) v porovnání s ramenem léčeným komparátorem

(2 případy; 0,10 %). Při úpravě dle expozice bylo v rameni léčeném ibrutinibem pozorováno 2násobné zvýšení incidence (EAIR, vyjádřeno jako počet subjektů s příhodami dělený pacientoměsíci ohrožení) příhod náhlého srdečního úmrtí, náhlého úmrtí nebo srdečního úmrtí (0,0002) v porovnání s ramenem léčeným komparátorem (0,0001).

Na základě vyhodnocení dostupných údajů o kardiotoxicitě ibrutinibu byla do informací o přípravku implementována další opatření k minimalizaci kardiálního rizika. Pacienti v pokročilém věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody.

Před nasazením přípravku Imbruvica je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiální anamnézy a srdečních funkcí. Pacienty je nutno během léčby pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytují známky zhoršení srdečních funkcí, a pokud k tomu dojde, klinicky je léčit. Zvažte další vyšetření (např. EKG, echokardiogram), jak jsou indikována u pacientů, u nichž existují obavy z kardiovaskulárních rizik.

U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod pečlivě vyhodnoťte poměr přínosů a rizik před zahájením léčby přípravkem Imbruvica; mohou být zváženy alternativní léčby.

Odpovídajícím způsobem byl upraven bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku a v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku byla jako nežádoucí účinek přidána srdeční zástava – viz https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_cs.pdf.

Kromě toho držitel o rozhodnutí registrace přezkoumal klinické údaje u pacientů, u kterých došlo k srdečním příhodám stupně 3+, a posoudil, zda se toxicity opakovaly u pacientů, kterým byla dávka přípravku Imbruvica snížena v porovnání s pacienty, u kterých nebyla dávka snížena následně po těchto toxicitách. Analýzy naznačují nižší výskyt recidivy srdečních příhod u pacientů se sníženou dávkou přípravku Imbruvica ve srovnání s těmi, kterým dávka přípravku Imbruvica snížena nebyla.

Na tomto základě probíhá aktualizace bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku s následujícími novými doporučeními:

Léčba přípravkem Imbruvica má být přerušena při každém novém výskytu nebo zhoršení srdečního selhání stupně 2 nebo srdečních arytmií stupně 3. Jakmile příznaky toxicity ustoupí na stupeň 1 nebo k výchozímu stavu (uzdravení), obnovte léčbu přípravkem Imbruvica v doporučené dávce podle níže uvedené tabulky:

Příhody	Výskyt toxicity	Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity	Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity
Srdeční selhání stupně 2	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně
	Druhý	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně	obnovte léčbu dávkou 140 mg denně
	Třetí	přípravek IMBRUVICA vysadte	
Srdeční arytmie stupně 3	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně [†]	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně [†]
	Druhý	přípravek IMBRUVICA vysadte	
Srdeční selhání stupně 3 nebo 4 Srdeční arytmie stupně 4	První	přípravek IMBRUVICA vysadte	

[†] Před obnovením léčby vyhodnoťte přínos a riziko.

Doporučené úpravy dávky pro nekardiální příhody (nehematologická toxicita stupně ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou stupně ≥ 3 , nebo hematologické toxicity stupně 4) zůstávají převážně nezměněny, přičemž k tabulce se přidává následující poznámka: „Při obnovení léčby začněte znovu se stejnou nebo nižší dávkou na základě vyhodnocení přínosu a rizika. Pokud se toxicita opakuje, snižte denní dávku o 140 mg.“

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice
Email: infocz@its.jnj.com
tel: +420 227 012 227

S pozdravem,



Mgr. Róbert Lehocký, Ph.D.
Medical Affairs Manager Czech Republic
Janssen-Cilag s.r.o.