

07.12.2022.

Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama minimizacije rizika, uključujući preporuke za podešavanje doze usljed povećanog rizika od ozbiljnih srčanih događaja, za lijek Imbruvica (ibrutinib)

Poštovani,

U saradnji s Agencijom za lijekove i medicinske sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBiH) i Evropskom agencijom za lijekove (EMA) nosilac dozvole Inpharm Co doo, Banja Luka želi Vas informisati o sljedećem:

Sažetak:

- **Ibrutinib povećava rizik od fatalnih i ozbiljnih srčanih aritmija i srčane insuficijencije.**
- **Pacijenti u poodmakloj životnoj dobi, sa ECOG (eng. Eastern Cooperative Oncology Group) performans statusom ≥ 2 ili srčanim komorbiditetima mogu biti pod većim rizikom za razvoj srčanih poremećaja, uključujući iznenadne fatalne srčane događaje.**
- **Prije početka primjene ibrutiniba, potrebno je izvršiti kliničku procjenu srčane funkcije i istorije kardioloških poremećaja.**
- **Kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj srčanih događaja, potrebno je izvršiti procjenu odnosa korist/rizik prije započinjanja liječenja lijekom Imbruvica; mogu se razmotriti i alternativne terapijske opcije.**
- **Pacijente treba pažljivo pratiti tokom liječenja kako bi se uočili znaci pogoršanja srčane funkcije i ukoliko se to dogodi, pacijente je potrebno klinički zbrinuti.**
- **Primjenu ibrutiniba treba obustaviti kada se pojavi ili pogorša srčana insuficijencija gradusa 2 ili srčana aritmija gradusa 3. Liječenje se može nastaviti prema novim preporukama za podešavanje doze (detalji ispod).**

Dodatne informacije:

Ibrutinib je indikovao:

- kao monoterapija za terapiju odraslih pacijenata sa recidivirajućim ili refraktornim limfomom „mantle ćelija” (u daljem tekstu MCL).

- kao monoterapija ili u kombinaciji sa rituksimabom ili obinutuzumabom ili venetoklaksom za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno neliječenom hroničnom limfocitnom leukemijom (u daljem tekstu CLL).
- kao monoterapija ili u kombinaciji sa bendamustinom i rituksimabom za terapiju odraslih pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) koji su primili bar jednu prethodnu terapiju.
- kao monoterapija za terapiju odraslih pacijenata sa Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su primili bar jednu prethodnu terapiju, ili u prvoj liniji terapije kod pacijenata koji nisu pogodni za hemio-imunoterapiju. Lijek Imbruvica je u kombinaciji sa rituksimabom indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa WM.

Rezultati procjene podataka iz jednog broja randomizovanih kliničkih studija (RCT) sa ibrutinibom pokazali su da je incidenca iznenadne srčane smrti, iznenadne smrti ili srčane smrti u grupi koja je primala ibrutinib bila približno pet puta veća (11 slučajeva; 0,48%) u odnosu na grupu pacijenata liječenih komparatorima (2 slučaja; 0,10%). Kada je izvršen preračun u odnosu na izloženost lijeku, stopa incidence (EAI, izražen kao broj ispitanika sa događajem podijeljen brojem pacijent-mjeseci pod rizikom) događaja iznenadne srčane smrti, iznenadne smrti ili srčane smrti kod pacijenata koji su primali ibrutinib (0,0002) bila je dvostruko veća u poređenju sa grupom pacijenata liječenih komparatorima (0,0001).

Na osnovu procjene dostupnih podataka o kardiotsičnosti ibrutiniba, dalje mjere minimizacije rizika od srčanih događaja će biti implementirane u Sažetku karakteristika lijeka. Pacijenti koji su u poodmakloj životnoj dobi, sa ECOG performans statusom ≥ 2 ili srčanim komorbiditetima mogu biti pod većim rizikom za razvoj srčanih poremećaja, uključujući iznenadne fatalne srčane događaje. Prije početka terapije lijekom Imbruvica, potrebno je izvršiti kliničku procjenu srčane funkcije i istorije kardioloških poremećaja. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom liječenja kako bi se uočili znaci pogoršanja srčane funkcije i ukoliko se to dogodi, pacijente je potrebno klinički zbrinuti. Razmotriti dalju evaluaciju (npr. elektrokardiogram (EKG), ehokardiogram), kako je indikovano za pacijente kod kojih postoje kardiovaskularni rizici.

Kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika od srčanih događaja, potrebno je izvršiti procjenu odnosa korist/rizik pre započinjanja liječenja lijekom Imbruvica; mogu se razmotriti i alternativne terapijske opcije.

Odjeljak 4.4 SmPC-a će biti ažuriran u skladu sa svim navedenim informacijama, i srčani zastoj će biti dodat kao neželjeno dejstvo lijeka u odjeljak 4.8 SmPC-a. Pogledati <http://lijekovi.almbih.gov.ba:8090/SpisakLijekova.aspx>

Pored toga, izvršen je pregled kliničkih podataka pacijenata koji su imali srčane događaje gradusa 3+ u cilju procjene da li je ponovo ispoljena toksičnost kod pacijenata kod kojih je, nakon inicijalne pojave toksičnosti, smanjena doza lijeka Imbruvica u odnosu na pacijente kod kojih doza nije smanjena. Analizom podataka pokazana je manja incidenca ponovne pojave srčanih događaja kod pacijenata kod kojih je smanjena doza lijeka Imbruvica u poređenju sa pacijentima kod kojih nije smanjena doza lijeka Imbruvica.

Na osnovu toga, odjeljak 4.2 SmPC-a će biti ažuriran tako da obuhvati sledeće preporuke:

Terapiju lijekom Imbruvica treba obustaviti kada se pojavi ili pogorša srčana insuficijencija gradusa 2 ili srčana aritmija gradusa 3. Kada se simptomi toksičnosti povuku do gradusa 1 ili do početnih vrijednosti (oporavak), terapiju lijekom Imbruvica ponovo započeti u preporučenoj dozi prema tabeli ispod:

Događaj	Pojava toksičnosti	Korekcija doze za MCL posle oporavka	Korekcija doze za CLL/WM poslije oporavka
Srčana insuficijencija gradusa 2	Prva	Ponovo započeti sa 420 mg na dan	Ponovo započeti sa 280 mg na dan
	Druga	Ponovo započeti sa 280 mg na dan	Ponovo započeti sa 140 mg na dan
	Treća	Obustaviti lijek Imbruvica	
Srčane aritmije gradusa 3	Prva	Ponovo započeti sa 420 mg na dan [†]	Ponovo započeti sa 280 mg na dan [†]
	Druga	Obustaviti lijek Imbruvica	
Srčana insuficijencija gradusa 3 ili 4	Prva	Obustaviti lijek Imbruvica	
Srčane aritmije gradusa 4			

[†]Procijeniti odnos korist/rizik prije nastavka liječenja.

Preporučeno podešavanje doze za događaje koji nisu vezani za srce (nehematološke toksičnosti gradusa ≥ 3 , neutropenija gradusa 3 ili većeg, praćena infekcijom ili visokom temperaturom, ili hematološka toksičnost gradusa 4) ostaju uglavnom nepromjenjeno u Sažetku Karakteristika lijeka, uz dodatak sledeće fusnote u tabeli: „Kada se u terapiju ponovo uključuje lijek Imbruvica započeti sa istom ili nižom dozom na osnovu procjene odnosa korist/rizik. Ako ponovo dođe do toksičnosti, smanjite dnevnu dozu za 140 mg”.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lijek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek Imbruvica, koristeći sledeće kontakt podatke:

Bulevar Desanke Maksimović broj 2, poslovni prostor broj 14

78000 Banja Luka

Tel: (+387 51) 254 474

Fax: (+387 51) 262 362

Mobile: +387 66 811 394

e-mail: boris.aleksic@inpharm.rs

inpharmphv@inpharm.rs

S poštovanjem,



Boris Aleksić

Odgovorno lice za farmakovigilansu

InPharm Co. d.o.o. Banja Luka