

2022. október 20.

## FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

### **Imbruvica (ibrutinib): Új kockázat-minimalizálásra irányuló intézkedések, beleértve a súlyos cardialis események megnövekedett kockázata miatti dózismódosítási ajánlásokat is**

Tisztelt Doktornő / Doktor Úr!  
Tisztelt Gyógyszerésznő / Gyógyszerész Úr!

A Janssen-Cilag International NV az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetrel egyetértésben az alábbiakról kívánja tájékoztatni Önt:

#### **Összefoglalás**

- **Az ibrutinib növeli a végzetes kimenetelű és a súlyos szívritmuszavarok és szívelégtelenség kockázatát.**
- **Az előrehaladott életkorú, az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  teljesítménystátuszú vagy a cardialis kísérőbetegségekben szenvedő betegeknek magasabb lehet az események kockázata, beleértve a hirtelen kialakuló, végzetes kimenetelű cardialis eseményeket is.**
- **Az ibrutinib-kezelés elkezdése előtt el kell végezni a cardialis anamnézis és funkció klinikai értékelését.**
- **Azoknál a betegeknek, akiknél fokozott a cardialis események kockázata, az Imbruvica-kezelés elkezdése előtt az előny/kockázat értékelése szükséges, illetve mérlegelni kell alternatív kezelések alkalmazásának lehetőségét.**
- **A kezelés alatt a betegeknek gondosan monitorozni kell a cardialis funkció romlására utaló jeleket, és azokat klinikailag kezelni kell.**
- **Az ibrutinib adását minden újonnan megjelenő vagy súlyosbodó, 2. fokozatú szívelégtelenség vagy 3. fokozatú szívritmuszavar esetén abba kell hagyni. A kezelést az új dózismódosítási ajánlások szerint újra el lehet kezdeni.**

#### **A gyógyszerbiztonsági aggályok háttere**

Az ibrutinib javallott:

- monoterápiaként a relabáló vagy refrakter köpenysejtes lymphoma (*mantle cell lymphoma* – MCL) kezelésére felnőtt betegeknek.
- monoterápiában vagy rituximabbal vagy obinutuzumabbal vagy venetoklaxszal kombinálva a korábban nem kezelt, krónikus lymphocytás leukaemiában (*chronic lymphocytic leukaemia* – CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.
- monoterápiaként vagy bendamuszttinnal és rituximabbal kombinálva (BR) olyan, CLL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.
- monoterápiaként olyan, Waldenström-féle macroglobulinaemiában (WM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak, vagy az olyan betegek elsővonalbeli kezelésére, akik nem alkalmasak a kemo-immunoterápiára. Az ibrutinib rituximabbal kombinációban a WM-ben szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott.

Az ibrutinibbel végzett, összesített, randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatok értékelése azt mutatta, hogy a hirtelen szívhalál, a hirtelen halál vagy a szívhalál esetek korrigálatlan gyakorisága közel 5-ször magasabb az ibrutinib-karon (11 eset; 0,48%), mint a komparátor-karon (2 eset; 0,10%). Amikor az expozícióra korrigálták, akkor a hirtelen szívhalál, hirtelen halál vagy szívhalál események incidenciáinak (EAIR – *exposure-adjusted incidence rate* – expozícióra korrigált incidenciáinak arány: az eseménnyel érintett betegek száma, osztva a veszélyben töltött beteg-hónapok számával) 2-szeres emelkedését figyelték meg az ibrutinib-karon (0,0002), a komparátor-karhoz képest (0,0001).

Az ibrutinib cardiotoxicitásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok értékelése alapján, a cardialis kockázat minimalizálása érdekében további intézkedésekkel egészítették ki a kísérőiratokat. Az előrehaladott életkorú, az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  teljesítményszintű vagy a cardialis kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél magasabb lehet az események kockázata, beleértve a hirtelen kialakuló, végzetes kimenetelű cardialis eseményeket is.

Az Imbruvica-kezelés elkezdése előtt el kell végezni a cardialis anamnézis és funkció megfelelő klinikai vizsgálatát. A kezelés alatt a betegeknél gondosan monitorozni kell a cardialis funkció romlására utaló jeleket, és megjelenésük esetén megfelelő klinikai kezelést kell nyújtani. További vizsgálatok (pl. EKG, echocardiographia) szükség szerint mérlegelendők az olyan betegeknél, akiknek az állapota cardiovascularis szempontból aggodalomra ad okot.

Azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a cardialis események kockázata, az Imbruvica-kezelés elkezdése előtt az előny/kockázat körültekintő értékelése szükséges, illetve mérlegelni kell alternatív kezelések alkalmazásának lehetőségét.

Az Alkalmazási előírás 4.4 pontja ennek megfelelően aktualizálásra került, és a szívleállás mellékhatásként bekerült az Alkalmazási előírás 4.8 pontjába. Lásd: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_hu.pdf)

Továbbá, a forgalombahozatali engedély jogosultja áttekintette a 3+ fokozatú cardialis eseményeket tapasztaló betegek klinikai adatait, és felmérte, hogy a toxicitások kiújultak-e azoknál a betegeknél, akiknél csökkentették az IMBRUVICA dózist, szemben azokkal a betegeknél, akiknél nem csökkentették a dózist ezen toxicitások következtében. Az elemzések azt mutatják, hogy a csökkentett IMBRUVICA dózist kapó betegeknél kisebb a cardialis események kiújulásának incidenciája, mint azoknál, akiknél nem csökkentették az IMBRUVICA dózist.

Ennek alapján az Európai Unió Alkalmazási előírás 4.2 pontja aktualizálás alatt áll az alábbiak szerinti, új ajánlásokkal:

Az Imbruvica-kezelést minden újonnan megjelenő vagy súlyosbodó, 2. fokozatú szívelégtelenség vagy 3. fokozatú szívritmuszavar esetén abba kell hagyni. Amikor a toxicitási tünetek 1. fokozatúra enyhültek vagy a kiindulási szintre tértek vissza (megszűntek), az Imbruvica-kezelést az alábbi táblázat szerinti javasolt dózissal kell ismételtelen elkezdni:

| Események   | Toxicitás megjelenése | MCL dózismódosítás a tünetek megszűnése után | CLL/WM dózismódosítás a tünetek megszűnése után |
|---|-----------------------|--|---|
| 2. fokozatú szívelégtelenség  | Első                  | Újrakezdés napi 420 mg-mal                   | Újrakezdés napi 280 mg-mal                      |
|   | Második               | Újrakezdés napi 280 mg-mal                   | Újrakezdés napi 140 mg-mal                      |
|   | Harmadik              | az Imbruvica adását abba kell hagyni         |   |
| 3. fokozatú szívritmuszavarok   | Első                  | Újrakezdés napi 420 mg-mal†                  | Újrakezdés napi 280 mg-mal†                     |
|   | Második               | az Imbruvica adását abba kell hagyni         |   |
| 3. vagy 4. fokozatú szívelégtelenség<br>4. fokozatú szívritmuszavarok | Első                  | az Imbruvica adását abba kell hagyni         |   |

† A kezelés ismételt elkezdése előtt az előny/kockázat profilt értékelni kell.

A nem cardialis események ( $\geq 3$ . fokozatú, nem haematologiai toxicitás,  $\geq 3$ . fokozatú neutropenia fertőzéssel vagy lázzal, vagy 4. fokozatú haematologiai toxicitások) esetén javasolt dózismódosítások jórészt változatlanok, a táblázat alábbi lábjegyzettel történő kiegészítése mellett: „Az előny/kockázat értékelés alapján a kezelést ugyanazzal vagy alacsonyabb dózissal kell ismét elkezdni. Ha a toxicitás megismétlődik, a napi dózist 140 mg-mal csökkenteni kell.”

### **Felhívás mellékhatás-bejelentésre**

Kérjük az egészségügyi szakembereket, hogy továbbra is jelentsék be az ezzel a készítménnyel feltételezetten összefüggő mellékhatásokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI):

- online bejelentőlap, vagy
- letölthető bejelentőlapon.

#### 1. Online bejelentőlap

A <https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/> honlapon megtalálható on-line bejelentőlap elektronikusan kitölthető, és egy kattintással egyszerűen továbbítható az OGYÉI részére. Amennyiben lehetősége van rá, kérjük, ezt a bejelentési módot válassza (további tudnivalók: <https://ogyei.gov.hu/mellekhatas>).

#### 2. Letölthető bejelentőlap

A bejelentőlap elektronikusan vagy kinyomtatás után kézzel is kitölthető, és az OGYÉI részére e-mailben, vagy postai úton küldhető vissza az alábbi elérhetőségek valamelyikére:

- E-mail: [adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)
- Levelezési cím: 1372 Budapest, Pf. 450

A feltételezett mellékhatásokat a forgalombahozatali engedély jogosultja helyi képviselőinek (Janssen-Cilag Kft.) is jelentheti az alább részletezett elérhetőségeken.

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az OGYÉI-nek vagy a képviselőnek)!

### **Elérhetőségek**

Amennyiben további kérdései vannak, vagy kiegészítő információra van szüksége, kérjük, vegye fel a kapcsolatot velünk:

#### **Janssen-Cilag Kft.**

cím: 1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14.

tel: +36-1-884-2858

fax: +36-1-884-2939

email: [janssenhu@its.jnj.com](mailto:janssenhu@its.jnj.com)

Tisztelettel:



Dr. Siminszky Zita  
orvos-igazgató  
Janssen-Cilag Kft.