

2022 m. spalio 28 d.

IMBRUVICA (ibrutinibas): naujos rizikos mažinimo priemonės, įskaitant dozės keitimo dėl padidėjusios sunkių kardiologinių reiškinių rizikos rekomendacijas

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste,

Janssen-Cilag International NV, suderinęs su Europos vaistų agentūra (EVA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos, norėtų Jums pateikti šią informaciją:

Santrauka

- **Ibrutinibas didina mirtinų ir sunkių širdies aritmijų ir širdies nepakankamumo riziką.**
- **Didesnė kardiologinių reiškinių, įskaitant staigius mirtinus su širdies funkcija susijusius reiškinius, rizika yra senyviems pacientams, pacientams, kurių funkcinė būklė ≥ 2 balai pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (ECOG) skalę, ar pacientams, sergantiems gretutinėmis širdies ligomis.**
- **Prieš pradėdant gydymą ibrutinibu, reikia kliniškai įvertinti širdies ligų istoriją ir širdies funkciją.**
- **Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA, pacientams, kuriems yra širdies sutrikimų rizikos veiksnių, reikia atidžiai įvertinti naudą ir riziką. Gali būti apsvarstytas alternatyvus gydymo skyrimas.**
- **Gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia širdies funkcijos blogėjimo požymiai, ir, jiems pasireiškus, taikyti atitinkamą gydymą.**
- **Gydymą ibrutinibu reikia sustabdyti, jei atsiranda bet kokie nauji reiškiniai ar pasunkėja 2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas ar 3-iojo laipsnio širdies aritmijos. Gydymą galima atnaujinti vadovaujantis naujomis dozės keitimo rekomendacijomis (išsami informacija pateikta toliau).**

Susirūpinimą dėl saugumo kelianti informacija

Ibrutinibas skiriamas:

- kaip monoterapija yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.
- kaip monoterapija arba derinant su rituksimabu arba obinutuzumabu arba venetoklaksu yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui.
- kaip monoterapija arba kartu su bendamustinu ir rituksimabu (BR) yra skirtas LLL

sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui.

- kaip monoterapija yra skirtas Valdenštrems (*Waldenström*) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija. Ibrutinibą derinant su rituksimabu yra skirtas VM sergančių suaugusių pacientų gydymui.

Apibendrintų randomizuotų klinikinių tyrimų (RKT) duomenų vertinimo metu ibrutinibą vartojusių grupėje buvo pastebėtas 5 kartus didesnis pirminis staigios kardialinės mirties, staigios mirties ar kardialinės mirties dažnis (11 atvejų; 0,48 %), lyginant su palyginamojo vaistinio preparato grupe (2 atvejai, 0,10 %). Duomenis pakoregavus pagal ekspoziciją, ibrutinibo grupėje buvo stebėtas 2 kartus didesnis staigios kardialinės mirties, staigios mirties ar kardialinės mirties dažnis (pagal ekspoziciją pakoreguotas dažnis [angl. *EAIR, exposure-adjusted incidence rate*], išreikštas tiriamųjų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičiumi, padalintu iš paciento, kuriam yra rizika, mėnesių), ibrutinibo grupėje jis buvo (0,0002), lyginant su palyginamojo vaistinio preparato grupe (0,0001).

Remiantis turimų duomenų apie ibrutinibo toksinį poveikį širdžiai analize, į vaistinio preparato informacinius dokumentus buvo įtrauktos papildomos kardiologinės rizikos mažinimo priemonės. Didesnė kardiologinių reiškinų, įskaitant staigius mirtinus su širdies funkcija susijusius reiškinius, rizika yra senyviems pacientams, pacientams, kurių funkcinė būklė ≥ 2 balai pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (*ECOG*) skalę, ar pacientams, sergantiems gretutinėmis širdies ligomis.

Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA reikia atitinkamai kliniškai įvertinti širdies ligų istoriją ir širdies funkciją. Gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia širdies funkcijos blogėjimo požymiai, ir, jiems pasireiškus, taikyti atitinkamą gydymą. Reikia apsvarstyti tolimesnių tyrimų (pvz., EKG, echokardiogramos) skyrimą, kaip numatyta pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų.

Prieš pradėdant gydymą IMBRUVICA, pacientams, kuriems yra atitinkamų širdies sutrikimų rizikos veiksnių, reikia atidžiai įvertinti naudą ir (arba) riziką. Gali būti apsvarstytas alternatyvus gydymo skyrimas.

Atitinkamai buvo atnaujintas PCS 4.4 skyrius, o į PCS 4.8 skyrių buvo įtraukta NRV širdies sustojimas, žr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_lt.pdf.

Registruotojas taip pat peržiūrėjo klinikinius pacientų, kuriems pasireiškė 3-jo ir didesnio laipsnio kardiologiniai reiškiniai, duomenis bei įvertino toksiškumo pasikartojimą pacientams, kuriems buvo skirta sumažinta IMBRUVICA dozė, lyginant su pacientais, kuriems dėl šių toksiškumo reiškinų dozė sumažinta nebuvo. Analizės parodė, kad pasikartojančių kardiologinių reiškinų dažnis pacientams, kuriems IMBRUVICA dozė buvo sumažinta, buvo mažesnis lyginant su tais pacientais, kuriems IMBRUVICA dozė sumažinta nebuvo.

Remiantis tuo PCS 4.2 skyrius buvo papildytas toliau pateiktomis naujomis rekomendacijomis:

Gydymą IMBRUVICA reikia sustabdyti, jei atsiranda bet kokie nauji ar pasunkėja 2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas ar 3-jojo laipsnio širdies aritmijos. Toksinio poveikio simptomams sumažėjus iki 1-ojo laipsnio arba iki pradinio lygio (atsistačius), gydymą IMBRUVICA rekomenduojama atnaujinti pagal toliau lentelėje pateiktą dozavimą:

Reiškiniai	Toksinio poveikio simptomų pasireiškimas	Dozės koregavimas po atsistatymo MLL sergantiems pacientams	Dozės koregavimas po atsistatymo LLL / VM sergantiems pacientams
2-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	Atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą	Atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą
	Antras	Atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą	Atnaujinti gydymą nuo 140 mg per parą
	Trečias	Nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo laipsnio širdies aritmijos	Pirmas	Atnaujinti gydymą nuo 420 mg per parą [†]	Atnaujinti gydymą nuo 280 mg per parą [†]
	Antras	Nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
3-iojo ar 4-ojo laipsnio širdies nepakankamumas	Pirmas	nutraukti IMBRUVICA vartojimą	
4-ojo laipsnio širdies aritmijos			

[†]Prieš atnaujinant gydymą, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Rekomenduojamas dozės keitimas esant ne kardiologiniams reiškiniams (\geq 3-iojo laipsnio nehematologiniam toksiniam poveikiui, 3-iojo laipsnio ar sunkesnei neutropenijai su infekcija ar karščiavimu, arba 4-ojo laipsnio hematologiniam toksiniam poveikiui) iš esmės išlieka nepakitęs, tik po lentelės pridėjama išnaša: „Atnaujinant gydymą, remiantis naudos ir rizikos įvertinimu, jį reikia pradėti skiriant tokią pačią arba mažesnę dozę. Jeigu toksinis poveikis pasikartoja, paros dozę sumažinti 140 mg“.

Kvietimas pranešti

Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su IMBRUVICA vartojimu, pagal nacionalinius reikalavimus naudodamiesi nacionaline spontaninių pranešimų sistema. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

Kompanijos kontaktiniai duomenys

Jeigu turite klausimų ar Jums reikia papildomos informacijos, kreipkitės į UAB „JOHNSON & JOHNSON“ telefonu: +370 5 278 68 88 arba el. paštu: lt@its.jnj.com.

Pagarbiai

Mantas Šilanskas
Medicinos reikalų vadovas