

28 Ноември 2022

**Imbruvica (ibrutinib): Нови мерки за минимизирање на ризик, вклучително и препораки за модификација на дозата, како резултат на зголемен ризик од сериозни срцеви настани**

Почитувани здравствени работници,

Фармикс ДООЕЛ - Скопје, како носител на одобрението за ставање на лек во промет во соработка со Европската Агенција за Лекови (EMA) и со Агенцијата за лекови и медицински средства (MALMED) би сакал да Ве информира за следното:

**Содржина**

- Ibrutinib го зголемува ризикот од фатални и сериозни срцеви аритмии и срцева слабост.
- Пациенти во поодмината возраст, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) со функционален статус  $\geq 2$  или оние со срцеви коморбидитети, може да бидат изложени на поголем ризик од срцеви настани, вклучително и ненадејни фатални срцеви настани.
- Пред започнување на терапија со ibrutinib, потребно е да се спроведе соодветна клиничка евалуација на срцевата историја и срцевата функција.
- Кај пациенти со ризик фактори за срцеви настани, неопходно е да се проценат ризиците и користа пред иницирање на терапија со Imbruvica; можеби ќе треба да се согледаат други терапевтски алтернативи.
- Неопходно е внимателно следење на пациентите за време на третманот за појава на знаци на влошување на срцевата функција. Доколку тоа се случи, треба соодветно клинички да се третираат.
- Терапијата со ibrutinib треба да биде привремено прекината во случаи на појава или влошување на срцева слабост од втор степен или срцеви аритмии од трет степен. Третманот може да биде продолжен согласно новите препораки за модификација на доза (погледнете подолу).

**Дополнителни информации за безбедноста на лекот**

Ibrutinib е индициран:

- како единечен агенс за третман на возрасни пациенти со рецидивирани или рефракторен „mantle“ клеточен лимфом (mantle cell lymphoma – MCL).
- како единечен агенс или во комбинација со rituximab или obinutuzumab или umberoclax, за третман на возрасни пациенти со претходно нетретирана хронична лимфоцитна леукемија (CLL).



- како единечен агенс или во комбинација со bendamustine и rituximab (BR) за третман на возрасни пациенти со CLL кои претходно примиле најмалку една терапија.
- како единечен агенс за третман на возрасни пациенти со Waldenström-ова макроглобулинемија (WM) кои претходно примиле најмалку една терапија, или како третман од прва линија за пациенти кои не се соодветни за хемо-имунотерапија.  
ИМБРУВИКА во комбинација со rituximab е индицирана во терапија на возрасни пациенти со WM.

Оцената на податоците од рандомизирани клинички испитувања (RCT) на ibrutinib покажале речиси 5-кратно зголемена инциденца на ненадејна срцева смрт, ненадејна смрт или срцева смрт кај пациентите третирани со ibrutinib (11 случаи; 0.48%) наспроти споредбената група (2 случаи, 0.10%). По прилагодување на изложеност, забележено е 2-кратно зголемување на стапката на инциденца (EAIR, изразена како број на испитаници кај кои се појавил настан поделен со пациент – месеци на ризик) на настани на ненадејна срцева смрт, ненадејна смрт или срцева смрт кај групата со ibrutinib (0.0002), наспроти споредбената група (0.0001).

Врз основа на проценката на достапните податоци за кардиотоксичност на ibrutinib, во информациите за лекот се имплементирани дополнителни мерки за минимизирање на срцевиот ризик. Пациенти во поодмината возраст, пациенти со Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) статус на перформанси  $\geq 2$  или пациенти со срцеви коморбидитети може да имаат зголемен ризик од тие настани, вклучително и ненадејни фатални срцеви настани.

Пред да се започне лекувањето со ibrutinib потребно е да се спроведе соодветна клиничка проценка на анамнеза за срцеви заболувања и срцевата функција. Пациентите е потребно да бидат внимателно надгледувани поради можна појава на знаци на клиничко влошување на срцевата функција и доколку се појават, соодветно клинички да се третираат. Треба да се разгледаат дополнителни испитување (пр. ЕКГ, ехокардиограм) согласно индикацијата за пациентите кај кои се присутни кардиоваскуларни тегоби.

Кај пациенти кај кои постои ризик за срцеви настани, потребно е внимателно да се процени корист/ризик односот пред иницирање на терапија со Imbruvica; можеби ќе треба да се разгледаат други можности за терапија.

Согласно наведеното, дел 4.4 од Збирниот извештај за особините на лекот и дел 4.8 од Упатството за пациентот се соодветно ажурирани со цел додавање на *срцев застој* како несакано дејство на лекот.

Дополнително, прегледани биле клинички податоци за пациенти кои искусли срцеви настани од трет степен или од повисок степен и било оценето дали дошло до повторна појава на токсичност кај пациенти кај кои дозата на Imbruvica била намалена по првобитната токсичност во однос на оние кај кои дозата не била намалена. Анализите покажале пониска инциденца на повторна појава на токсичност кај пациентите со намалена доза на Imbruvica, во однос на оние кај кои дозата не била намалена.

Врз база на ова, дел 4.2 од Збирниот извештај за особините на лекот е ажуриран и ги вклучува следните препораки:



Терапијата со Imbruvica треба да биде привремено прекината при појава или влошување на срцева слабост од втор степен или срцеви аритмии од трет степен. По ублажување на симптомите на токсичност до степен 1 или по враќање во нормала (опоравување) лекувањето со Imbruvica може повторно да се започне со препорачаните дози наведени во следната tabela:

Настани	Појава на токсичност	Модификација на дозата кај MCL по опоравување	CLL/WM модификација на дозата по опоравување
Степен 2 срцева слабост	Прва	Повторно започнете го лекувањето со доза од 420 mg дневно	Повторно започнете го лекувањето со доза од 280 mg дневно
	Втора	Повторно започнете го лекувањето со доза од 280 mg дневно	Повторно започнете го лекувањето со доза од 140 mg дневно
	Трета	Да се прекине со употреба на ИМБРУВИКА	
Степен 3 срцеви аритмии	Прва	Повторно започнете го лекувањето со доза од 420 mg дневно <sup>†</sup>	Повторно започнете го лекувањето со доза од 280 mg дневно <sup>†</sup>
	Втора	Да се прекине со употреба на ИМБРУВИКА	
Степен 3 или 4 срцева слабост	Прва		Да се прекине со употреба на ИМБРУВИКА
Степен 4 срцеви аритмии			

<sup>†</sup> Евалуирајте го односот корист – ризик пред повторно започнување на третманот.

Препорачаните модификации на доза за не-срцеви настани (степен  $\geq 3$  нехематолшка токсичност, степен  $\geq 3$  неутропенија со инфекција или треска или класа  $\geq 4$  хематолшка токсичност) воглавно остануваат непроменети, а се додава следната напомена во табелата: "При повторно започнување на третманот, започнете со иста или пониска доза базирано корист-rizik евалуацијата. Доколку повторно се јави токсичност, намалете ја дневната доза за 140 mg."

#### Повик за пријавување на несакани реакции

Ве молиме пријавете го секој сомнеж за несакано дејство, забележан кај пациентите кои примаат IMBRUVICA (ibrutinib). Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кват.4) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата. <http://malmed.gov.mk/>

Дополнително, сомнежот за несакано дејство на овој лек можете да го пријавите и до Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија.

*Детали за контакт на носителот на одобрението*



Име на лекот	Носител на одобрение	Одговорно лице за фармаковигиланца и контакт информации
IMBRUVICA (ibrutinib)	ФАРМИКС ДООЕЛ Скопје Бул. Партизански одреди 14 А/10 1000 Скопје, Р.С. Македонија	Марина Аговска <a href="mailto:marina.agovska@farmix.mk">marina.agovska@farmix.mk</a> Телефон: 070 291 715



Со почит,

М-р фарм. Марина Аговска  
 Одговорно лице за фармаковигиланца.