



Podgorica, 26.10.2022.

IMBRUVICA® (ibrutinib): Pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama minimizacije rizika koje uključuju preporuke za podešavanje doze, usled povećanog rizika od ozbiljnih srčanih događaja

Poštovani,

Kompanija "INPHARM CO d.o.o" PODGORICA u svojstvu nosioca dozvole za lijek **IMBRUVICA® (ibrutinib)**, u saradnji sa Evropskom Agencijom za lijekove (EMA) i Institutom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED), želi da Vas obavjesti o sledećem:

Sažetak:

- Ibrutinib povećava rizik od fatalnih i ozbiljnih srčanih aritmija i srčane insuficijencije.
- Pacijenti u starijoj životnoj dobi, ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) performans statusom ≥ 2 ili srčanim komorbiditetima mogu biti u većem riziku od razvoja srčanih događaja, uključujući iznenadne fatalne srčane događaje.
- Prije početka primjene ibrutiniba, potrebno je izvršiti kliničku procjenu srčane funkcije i istorije srčanih 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 indikovano:

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

- kao monoterapija ili u kombinaciji sa rituksimabom ili obinutuzumabom 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 nijesu 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%). Podešeno u odnosu na izloženost lijeku, stopa incidence (EAIR, izražen kao broj ispitanika sa događajima 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 starijoj 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 prije započinjanja liječenja lijekom IMBRUVICA®; mogu se razmotriti i alternativne terapijske opcije.

Dio 4.4 Sažetka karakteristika lijeka (SmPC) će biti ažuriran u skladu sa svim navedenim informacijama, i srčani zastoj će biti dodat kao neželjeno dejstvo lijeka, u dijelu 4.8 SmPC-a.

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, dio 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:

Događaji	Pojava toksičnosti	Korekcija doze za MCL poslije 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 Srčane aritmije gradusa 4	Prva	Obustaviti lijek Imbruvica	

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

Preporučeno podešavanje doze za događaje koji nijesu vezani za srce (nehematološke toksičnosti gradusa ≥ 3 , neutropenija gradusa 3 ili većeg, praćena infekcijom ili visokom temperaturom, ili hematološka toksičnost gradusa 4) ostaje uglavnom nepromijenjeno u SmPC, 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

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka IMBRUVICA® prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sledećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81 000 Podgorica

tel: +382 (20) 310 280

+382 (20) 310 281

+382 (20) 310 580

fax: +382 (20) 310 581

Elektronskom poštom: nezeljenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

Putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava)

Pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED www.cinmed.me

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva lijeka Imbruvica® možete prijaviti zaposlenima u kompaniji koja je nosilac dozvole za lijek, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima na terenu.

Kontakt podaci nosioca dozvole za lijek

„INPHARM CO“ d.o.o. Podgorica
Vojisavljevića 76, Podgorica, Crna Gora
Fax: +382 20 642 469
Mob: +382 69 362 489
Email: oborina@inpharmco.me

S poštovanjem,



Branislavka Oborina

Odgovorna osoba za farmakovigilancu u kompaniji „INPHARM CO“ d.o.o. Podgorica

