

3. november 2022

Ohutusalaane teabekiri

IMBRUVICA (ibrutiniib): uued riski minimeerimise meetmed, sh soovitused annuse muutmiseks seoses suurenenud riskiga tõsiste südame kõrvaltoimete tekkeks

Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Janssen-Cilag International NV koos Euroopa Ravimiameti ja Eesti Ravimiametiga soovivad teile teatada järgmist:

Kokkuvõte

- **Ibrutiniib suurendab fataalsete ja tõsiste südame rütmihäirete ning südamepuudulikkuse riski.**
- **Patsientidel, kes on kõrges vanuses, kellel on Ida onkoloogiaalase koostöörühma (ECOG) sooritusvõime skoor ≥ 2 või kaasuv südamehaigus, võib olla suurem risk kõrvaltoimete, sh südame äkksurma tekkeks.**
- **Enne ibrutiniibiga ravi alustamist tuleb kliiniliselt hinnata südamehaiguste anamneesi ja südametalitlust.**
- **Südamehaiguste riskiteguritega patsientidel tuleb enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist hinnata kasu ja riske; kaaluda võib alternatiivset ravi.**
- **Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida südametalitluse halvenemise nähtude suhtes ning nende tekkimisel neid ravida.**
- **Ravi ibrutiniibiga tuleb katkestada mis tahes 2. astme südamepuudulikkuse või 3. astme südamearütmiate esmakordse avaldumise või süvenemise korral. Ravi võib jätkata vastavalt uutele annuse muutmise soovitudele (tabelis allpool).**

Ohutusprobleemi taust

Ibrutiniib on näidustatud:

- monoteerapiana retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomi (MRL) raviks täiskasvanutel;
- monoteerapiana või kombinatsioonis rituksimabi või obinutuzumabi või venetoklaksiga kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole varem ravi saanud;
- monoteerapiana või kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga (BR) KLL raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri;
- monoteerapiana Waldenströmi makroglobulineemia (WM) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe ravikuuri, või esimese valiku ravimina patsientidel,

kellele ei sobi kemo-immunoteraapia. Ibrutiniib kombinatsioonis rituksimabiga on näidustatud WM raviks täiskasvanud patsientidel.

Ibrutiniibi randomiseeritud kliiniliste uuringute koondandmete hindamisel leiti, et ibrutiniibi harus oli südame äkksurma, äkksurma või südamest tingitud surmade üldine esinemissagedus peaaegu 5 korda suurem (11 juhtu; 0,48%) võrreldes võrdlusravimi haruga (2 juhtu; 0,10%). Ekspositsiooniga korrigeerituna täheldati südame äkksurma, äkksurma või südamest tingitud surma juhtude esinemissageduse (EAIR, väljendatud sündmusega patsientide arvuna, mis on jagatud riski patsiendikuudega) kahekordset suurenemist ibrutiniibi harus (0,0002) võrreldes võrdlusravimi haruga (0,0001).

Põhinedes ibrutiniibi kohta olemasolevatele kardiotoksilisuse andmetele, lisati ravimiteabesse täiendavad meetmed kardioloogilise riski minimeerimiseks. Patsientidel, kes on kõrges vanuses, kellel on Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) sooritusvõime skoor ≥ 2 või kaasuv südamehaigus, võib olla suurem risk kõrvaltoimete, sh südame äkksurma tekkeks.

Enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist tuleb kliiniliselt hinnata südamehaiguste anamneesi ja südamealitlust. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida südamealitluse kliinilise halvenemise nähtude suhtes ning nende tekkimisel neid ravida. Kardiovaskulaarsete probleemidega patsientidel tuleb vastavalt näidustusele kaaluda täiendavaid uuringuid (nt EKG, ehokardiogramm).

Oluliste südamehaiguse riskiteguritega patsientidel tuleb enne IMBRUVICA'ga ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu/riski suhet; kaaluda võib alternatiivset ravi.

Eelolevale vastavalt ajakohastati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisati kõrvaltoime „südameseiskus“ – vt https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_et.pdf.

Lisaks vaatas müügiloa hoidja läbi patsientide kliinilised andmed, kellel esines ≥ 3 . astme südame kõrvaltoimeid ning hindas, kas toksilised toimed kordusid patsientidel, kes olid vähendanud IMBRUVICA annust, võrreldes patsientidega, kes ei vähendanud annust pärast toksilise toime esinemist. Analüüsides selgub, et südame kõrvaltoimete kordumise esinemissagedus oli IMBRUVICA annust vähendanud patsientidel väiksem kui neil, kes ei vähendanud IMBRUVICA annust.

Sellest lähtuvalt ajakohastatakse ELi ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2, lisades järgmised uued soovitusel:

Ravi IMBRUVICA'ga tuleb katkestada mis tahes 2. astme südamepuudulikkuse või 3. astme südamearütmiate esmakordse avaldumise või süvenemise korral. Kui toksilise toime sümptomid on lahenenud 1. astmele või ravieelsele tasemele (taastumine), võib jätkata IMBRUVICA manustamist soovitatavas annuses, nagu on näidatud tabelis allpool:

| Sündmused | Toksilise toime avaldumine | Mantelrakuline lümfoom annuse kohandamine pärast taastumist | Krooniline lümfotsüüt leukeemia / Waldenströmi makroglobulineemia annuse kohandamine pärast taastumist |
|----------------------------|-----------------------------------|--|---|
| 2. astme südamepuudulikkus | Esmakordne | Alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas | Alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas |
| | Teine kord | Alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas | Alustada uuesti annusega 140 mg ööpäevas |
| | Kolmas kord | Lõpetada IMBRUVICA manustamine | |

| | | | |
|-----------------------------------|------------|---|---|
| 3. astme südamearütmiad | Esmakordne | Alustada uuesti annusega 420 mg ööpäevas [†] | Alustada uuesti annusega 280 mg ööpäevas [†] |
| | Teine kord | Lõpetada IMBRUVICA manustamine | |
| 3. või 4. astme südamepuudulikkus | Esmakordne | Lõpetada IMBRUVICA manustamine | |
| 4. astme südamearütmiad | | | |

[†] Enne ravi jätkamist hinnata kasu/riski suhet.

Soovitused annuse kohandamiseks mittekardiaalsete kõrvaltoimete (≥ 3 . astme mittehematoloogilise toksilise toime, koos infektsiooni või palavikuga kulgeva ≥ 3 . astme neutropeenია või 4. astme hematoloogilise toksilise toime) puhul jäävad üldiselt samaks; tabeli lõppu lisatakse järgmine joonealune märkus: "Ravi jätkamisel alustada sama või väiksema annusega vastavalt kasu/riski hinnangule. Toksilise toime kordumisel vähendada ööpäevast annust 140 mg võrra".

Kõrvaltoimetest teatamine

Tervishoiutöötajad peavad teatama igast IMBRUVICA kasutamisega seotud võimalikust kõrvaltoimest riikliku teavitamissüsteemi kaudu. Kõigist kõrvaltoimetest tuleb teatada kas Raviametile www.raviamet.ee kaudu või müügiloa hoidjale.

Ettevõtte kontaktandmed

Kui teil on lisaküsimusi või te vajate rohkem teavet, pöörduge palun Hille Sepa poole: UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal, telefon +372 617 7410 või e-kiri ee@its.jnj.com.

Lugupidamisega

Häli Savason
Meditsiiniala juht Balti riikides