

2022. gada 28. oktobrī

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

## **IMBRUVICA (ibrutinibs): jauni risku mazināšanas pasākumi, ieskaitot devas pielāgošanas rekomendācijas, saistībā ar paaugstinātu būtisku kardiālu notikumu risku**

Cien. veselības aprūpes speciālist!

Pēc vienošanās ar Eiropas zāļu aģentūru un Latvijas Zāļu valsts aģentūru *Janssen-Cilag International NV* vēlas sniegt Jums sekojošo informāciju:

### **Kopsavilkums**

- **Ibrutinibs paaugstina letālas un būtiskas sirds aritmijas un sirds mazspējas risku.**
- **Gados vecākiem pacientiem, kuru funkcionālais statuss atbilstoši Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) sistēmai ir  $\geq 2$  vai kuriem ir kardiālas blakusslimības, var būt pakļauti lielākam kardiālo notikumu riskam, ieskaitot pēkšņus letālus kardiālus notikumus.**
- **Pirms uzsākt terapiju ar ibrutinibu, jāveic kardiālās anamnēzes un funkciju klīniskais novērtējums.**
- **Pacientiem ar kardiālu notikumu riska faktoriem, pirms IMBRUVICA lietošanas jāizvērtē riskus un guvumus; šādiem pacientiem var apsvērt alternatīvu terapiju.**
- **Terapijas laikā rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas kardiālo funkciju pasliktināšanās pazīmes, un tad, ja šādas pazīmes rodas, jānodrošina atbilstoša klīniskā aprūpe.**
- **Jebkāda veida 2. pakāpes sirds mazspējas vai 3. pakāpes aritmijas pirmreizējas epizodes vai pastiprināšanās gadījumā ibrutiniba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Terapiju var atsākt, ievērojot jaunus ieteikumus par devas pielāgošanu (sīkāku informāciju skatīt turpmāk).**

Balstoties uz klīnisko datu analīzi (skatīt zemāk), Eiropas Savienības zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts papildināts ar šādām jaunām rekomendācijām:

Jebkāda veida 2. pakāpes sirds mazspējas vai 3. pakāpes aritmijas pirmreizējas rašanās vai esošo sarežģījumu pastiprināšanās gadījumā IMBRUVICA lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tiklīdz toksicitātes simptomi samazinājušies līdz 1. pakāpei vai pirmsterapijas stāvoklim (izzušana), IMBRUVICA lietošanu var atsākt tabulā norādītajā devā:

| Komplikācija              | Toksicitātes rašanās reize | MŠL, devas pielāgošana pēc blakusparādības izzušanas | HLL/VM, devas pielāgošana pēc blakusparādības izzušanas |
|---------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 2. pakāpes sirds mazspēja | Pirmā                      | Atsāk ar 420 mg dienas devu                          | Atsāk ar 280 mg dienas devu                             |
|                           | Otrā                       | Atsāk ar 280 mg dienas devu                          | Atsāk ar 140 mg dienas devu                             |
|                           | Trešā                      | IMBRUVICA lietošanu pārtrauc pavisam                 |                                                         |

|                                     |       |                                      |                                 |
|-------------------------------------|-------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 3. pakāpes<br>sirds aritmija        | Pirmā | Atsāk ar 420 mg<br>dienas devu†      | Atsāk ar 280 mg dienas<br>devu† |
|                                     | Otrā  | IMBRUVICA lietošanu pārtrauc pavisam |                                 |
| 3. vai 4. pakāpes<br>sirds mazspēja | Pirmā | IMBRUVICA lietošanu pārtrauc pavisam |                                 |
| 4. pakāpes<br>sirds aritmija        |       |                                      |                                 |

† Pirms terapijas atsākšanas jānovērtē guvums un risks.

Ieteikumi par devas pielāgošanu ar sirdi nesaistītu komplikāciju gadījumā ( $\geq 3$ . pakāpes nehematoloģiska toksicitāte,  $\geq 3$ . pakāpes neitropēnija ar infekciju vai drudzi vai 4. pakāpes hematoloģiska toksicitāte) praktiski nav mainīti, taču tabulai pievienota šāda piezīme: "Atsākot terapiju, atkarībā no guvuma un riska novērtējuma rezultāta, lietošanu atsāk ar iepriekš lietoto vai samazinātu devu. Ja toksiskā izpausme rodas atkārtoti, dienas devu samazina par 140 mg".

### **Sīkaka informācija par drošuma apsvērumiem**

Ibrutiniba lietošana ir indicēta:

- monoterapijā recidivējošas vai pret terapiju rezistentas mantijas šūnu limfomas (MŠL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem;
- monoterapijā vai kombinācijā ar rituksimabu vai obinutuzumabu, vai venetoklaksu iepriekš neārstētas hroniskas limfocitāzes (HLL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem;
- monoterapijā vai kombinācijā ar bendamustīnu un rituksimabu (BR) HLL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz vienu terapiju;
- monoterapijā Valdenstrēma makroglobulinēmijas (VM) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu terapiju, vai pirmās izvēles terapijā pacientiem, kuriem ķīmijimūnterapija nav piemērota. Kombinācijā ar rituksimabu ibrutinibs ir indicēts VM ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Ibrutiniba randomizēto klīnisko pētījumu (RKP) apvienoto datu novērtējums liecina, ka pēkšņas kardiālas nāves, pēkšņas nāves vai kardiālas nāves nekorigētais sastopamības biežums ibrutiniba grupā (11 gadījumi; 0,48 %) bija gandrīz 5 reizes augstāks nekā salīdzinājuma terapijas grupā (2 gadījumi; 0,10 %). Pēkšņas kardiālas nāves, pēkšņas nāves vai kardiālas nāves, notikumu sastopamības rādītājs ar korekciju pēc ekspozīcijas (EAIR, kas izteikts kā notikumu piedzīvojušo pacientu skaita dalījums ar riskam pakļauto pacientmēnešu skaitu) ibrutiniba grupā bija 2 reizes lielāks (0,0002) nekā salīdzinājuma terapijas grupā (0,0001).

Balstoties uz datiem, kas pieejami par ibrutiniba kardiotoxiskumu, zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā ieviesti papildu pasākumi kardiālā riska mazināšanai. Lielāks kardiālo komplikāciju, tai skaitā pēkšņu letālu kardiālu notikumu, risks var būt gados vecākiem pacientiem, kuru funkcionālais statuss atbilstoši Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas grupas (ECOG) sistēmai ir  $\geq 2$  vai kuriem ir kardiālas blakusslimības.

Pirms uzsākt terapiju ar IMBRUVICA, jāveic atbilstošs kardiālās anamnēzes un funkciju klīniskais novērtējums. Terapijas laikā rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas sirds funkciju pasliktināšanās pazīmes, un to rašanās gadījumā jānodrošina klīniskā aprūpe. Ja pacientam ir kardiovaskulāri sarežģījumi, jāapsver papildu izmeklējumi (piemēram, EKG, ehokardiograma) atbilstoši indikācijām.

Pacientiem, kuriem ir būtiski kardiālu komplikāciju riska faktori, pirms IMBRUVICA terapijas sākšanas rūpīgi jānovērtē guvums un risks; šādiem pacientiem var apsvērt alternatīvu terapiju.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā veikti atbilstoši grozījumi, un zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā kā nevēlamā blakusparādība pievienota "sirds darbības apstāšanās" – skatīt [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_lv.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_lv.pdf).

RAĪ (Reģistrācijas apliecības īpašnieks) ir pārskatījis arī klīniskos datus par pacientiem, kuriem radās 3. un augstākas pakāpes kardiāli notikumi, un salīdzinājis atkārtotu toksisko izpausmju rašanos pacientiem, kuriem tika samazināta IMBRUVICA deva, un pacientiem, kuriem deva netika samazināta pēc toksicitātes rašanās. Veiktā analīze liecina, ka pacientiem, kam tika samazināta IMBRUVICA deva, kardiālu notikumu atkārtotas rašanās sastopamība bija zemāka nekā pacientiem, kam IMBRUVICA deva netika samazināta.

### **Aicinājums ziņot par nevēlamām blakusparādībām**

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA tīmekļa vietnē [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv), klikšķinot uz izvēlnes "Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci" un izvēloties "Veselības aprūpes speciālistiem". Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālruni 67078438.

### **Uzņēmuma kontaktinformācija**

Ja Jums ir kādi papildu jautājumi vai vēlaties iegūt papildu informāciju, lūdzu, sazinieties ar Mārtiņu Strahu UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiālē Latvijā pa tālruni +371 678 93561 vai e-pastu [lv@its.jnj.com](mailto:lv@its.jnj.com).

Ar cieņu,



Raivis Pastars  
Medicīniskās sadarbības vadītājs