



3. nóvember 2022

IS DHPC 01/2022

## **Imbruvica (ibrutinib): Nýjar aðgerðir til að lágmarka áhættu, þ.m.t. leiðbeiningar um skammtaaðlögun vegna aukinnar hættu á alvarlegum hjartatilvikum**

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Janssen-Cilag International N.V. kemur eftirfarandi upplýsingum á framfæri í samráði við Lyfjastofnun Evrópu (EMA) og Lyfjastofnun:

### **Samantekt**

- Ibrutinib eykur hættu á banvænni og alvarlegri hjartsláttaróreglu og hjartabilun.
- Eldri sjúklingar, sjúklingar með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) getumat  $\geq 2$  eða með samhliða hjartasjúkdóma geta verið í aukinni hættu á hjartakvillum, m.a. skyndilegum banvænum hjartatilvikum.
- Leggja á viðeigandi klínískt mat á sögu tengda hjarta og hjartastarfsemi áður en meðferð með ibrutinibi er hafin.
- Hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartasjúkdóma á að meta ávinning og áhættu áður en meðferð með Imbruvica er hafin. Íhuga má aðra meðferðarkosti.
- Fylgjast á náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur með tilliti til vísbendinga um versnun hjartastarfsemi og meðhöndla ef slíkt kemur fram.
- Gera á hlé á meðferð með ibrutinibi vegna nýtilkominnar eða versnandi hjartabilunar af gráðu 2 eða hjartsláttaróreglu af gráðu 3. Meðferð má hefja aftur samkvæmt nýjum leiðbeiningum um skammtaaðlögun (upplýsingar hér á eftir).

### **Bakgrunnsupplýsingar vegna öryggisvandans**

Ibrutinib er ætlað til meðferðar:

- sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt möttulfrumu eitlaæxli (MCL).
- sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með rituximabi eða obinutuzumabi eða venetoclaxi hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði (CLL) sem ekki hefur áður verið meðhöndlað.
- sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með bendamustini og rituximabi (BR) hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnt eítílfrumuhvítblæði sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður.
- sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Waldenström risaglóbúlínblæði (WM) sem hafa fengið a.m.k. eina meðferð áður, eða sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum þar sem lyfja-ónæmismeðferð er óviðeigandi. Ibrutinib í samsettri meðferð með rituximabi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með WM.

Samkvæmt mati á upplýsingum úr sameinuðum slembuðum klínískum rannsóknum á ibrutinibi var sýnt fram á nærri 5 falt hærri hráa tíðni skyndilegs hjartadauða (sudden cardiac death), skyndilegs dauða eða hjartadauða í ibrutinib hópnum (11 tilvik; 0,48%) samanborið við viðmiðunarhópinn (2 tilvik; 0,10%). Þegar leiðrétt var fyrir útsetningu var 2 föld aukning á nýgengihlutfalli (tjáð sem fjöldi þátttakenda með tilvik deilt með sjúklingamánuðum í áhættu) fyrir skyndilegan hjartadauða, skyndilegan dauða eða hjartadauða í ibrutinib hópnum (0,0002) samanborið við viðmiðunarhópinn (0,0001).

Byggt á mati á fyrirliggjandi upplýsingum um eiturvekanir á hjarta vegna ibrutinibs hafa lyfjaupplýsingarnar verið uppfærðar með frekari aðgerðum til að lágmarka áhættu varðandi hjarta. Eldri sjúklingar, sjúklingar með ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) getumat  $\geq 2$  eða með samhliða hjartasjúkdóma geta verið í aukinni hættu, m.a. geta skyndileg banvæn hjartatilvik komið fram.

Leggja á viðeigandi klínískt mat á sögu tengda hjarta og hjartastarfsemi áður en meðferð með Imbruvica er hafin. Fylgjast á náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur með tilliti til vísbendinga um klíníska versnun hjartastarfsemi og ef slíkt kemur fram skal ráða bót á því. Íhuga á frekara mat (t.d. hjartalínurit, hjartaómskoðun) eftir því sem við á hjá sjúklingum með hjartavandamál.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti sem skipta máli með tilliti til hjarta á að meta vandlega ávinning og áhættu áður en meðferð með Imbruvica er hafin. Íhuga má aðra meðferðarkosti.

Kafla 4.4 í SmPC hefur verið uppfærður í samræmi við ofangreint og hjartastoppi hefur verið bætt við sem aukaverkun í kafla 4.8 í SmPC – sjá [lyfjaupplýsingar](#).

Að auki fór markaðsleyfishafinn yfir klínískar upplýsingar frá sjúklingum sem fengu hjartatilvik af gráðu 3 eða hærri og lagði mat á það hvort eiturvekanir endurtækju sig hjá sjúklingum sem fengu minnkaðan skammt af Imbruvica samanborið við sjúklinga sem ekki fengu minnkaðan skammt eftir að þessar eiturvekanir komu fram. Greiningar benda til lægri tíðni endurtekinna hjartatilvika hjá sjúklingum sem fengu minnkaðan skammt af Imbruvica samanborið við sjúklinga sem ekki fengu minnkaðan skammt.

Á grundvelli þessa er verið að uppfæra kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfsins innan Evrópska efnahagssvæðisins með eftirfarandi nýjum leiðbeiningum:

Gera á hlé á meðferð með Imbruvica vegna nýtilkominna eða versnandi hjartabilunar af gráðu 2 eða hjartsláttaróreglu af gráðu 3. Þegar einkenni eiturvekana hafa gengið til baka að gráðu 1 eða að upphafsgildi (bati) skal halda meðferð áfram með Imbruvica með ráðlögðum skammti eins og gefið er upp í töflunni hér á eftir:

Tilvik	Eiturverkun	Breyting á skömmtum vegna MCL eftir bata	Breyting á skömmtum CLL/WM eftir bata
Hjartabilun af gráðu 2	Fyrsta	hefja aftur með 420 mg á sólarhring	hefja aftur með 280 mg á sólarhring
	Önnur	hefja aftur með 280 mg á sólarhring	hefja aftur með 140 mg á sólarhring
	Þriðja	hætta meðferð með Imbruvica	
Hjartsláttaróregla af gráðu 3	Fyrsta	hefja aftur með 420 mg á sólarhring†	hefja aftur með 280 mg á sólarhring†
	Önnur	hætta meðferð með Imbruvica	
Hjartabilun af gráðu 3 eða 4	Fyrsta	hætta meðferð með Imbruvica	
Hjartsláttaróregla af gráðu 4			

† Meta skal ávinning og áhættu áður en meðferð er hafin að nýju.

Leiðbeiningar um skammtaaðlögun fyrir tilvik sem ekki tengjast hjarta (eiturverkanir af gráðu ≥ 3 sem ekki eru blóðfræðilegar, daufkyrningafæð af gráðu ≥ 3 með sýkingu eða hita eða eiturverkanir á blóð af gráðu 4) haldast að mestu óbreyttar með eftirfarandi viðbótarupplýsingum í neðanmálgrein í töflunni: „Þegar meðferð er hafin að nýju á að byrja aftur með sama eða minni skammti byggt á mati á ávinningi og áhættu. Ef eiturverkanir koma aftur fram á að minnka dagskammtinn um 140 mg“.

### Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist Imbruvica til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is). Aukaverkanir má einnig tilkynna beint til Vistor hf., umboðsmanns Janssen á Íslandi, í gegnum netfangið [safety@vistor.is](mailto:safety@vistor.is) eða í síma 535 7000.

Bréfið er sent til sérfræðinga í blóðsjúkdómum, sérfræðinga í krabbameinslækningum, hjartalækna, sjúkrahúsapóteka og yfirhjúkrunarfræðinga og/eða teymisstjóra á krabbameins- og blóðmeindaeldum. Viðtakendur bréfsins eru hvattir til þess að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

### Frekari upplýsingar

Ef spurningar vakna eða óskað er eftir frekari upplýsingum má hafa samband við Vistor hf. í síma 535 7000 eða í gegnum netfangið [janssen@vistor.is](mailto:janssen@vistor.is).

Virðingarfyllt,  
 Janssen-Cilag AB / Vistor hf.



Martin Johansson  
 Medical Affairs Lead