

03.11.2022

FI-SE DHPC 01/2022

Imbruvica (ibrutinib): Nya riskminimerande åtgärder, inklusive dosjusteringsrekommendationer, på grund av den ökade risken för allvarliga hjärthändelser

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, vill Janssen-Cilag International NV informera om följande:

Sammanfattning

- **Ibrutinib ökar risken för dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt.**
- **Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiditeter, kan ha en högre risk för hjärthändelser inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång.**
- **Innan ibrutinib sätts in ska klinisk utredning av hjärthistoria och hjärtfunktion utföras.**
- **För patienter med riskfaktorer för hjärthändelser ska nytta/risk utvärderas innan behandling med Imbruvica påbörjas; alternativ behandling kan övervägas.**
- **Patienter ska övervakas noggrant under behandlingen med avseende på tecken på försämring av hjärtfunktionen, och om detta händer, tas om hand på sätt som är kliniskt indicerat.**
- **Ibrutinib ska avbrytas vid nydebuterande eller förvärrad hjärtsvikt av grad 2 eller hjärtarytmier av grad 3. Behandling kan återupptas enligt nya dosjusteringsrekommendationer (detaljer nedan).**

Bakgrund till säkerhetsfrågorna

Ibrutinib är indicerat:

- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL).
- som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk

lymfatisk leukemi (KLL).

- som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.
- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. Ibrutinib i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM.

Utvärdering av samlade data från de randomiserade kliniska prövningarna med ibrutinib visade en nära 5-faldigt högre total incidens av plötslig hjärtdöd, plötslig död eller hjärtdöd för ibrutinib-gruppen (11 fall; 0,48 %) jämfört med jämförelsegruppen (2 fall; 0,10 %). Efter justering för exponering observerades en 2-faldig ökning av incidenskvoten (EAIR, uttryckt som antalet individer med händelser delat med patientmånader med risk) av händelser av plötslig hjärtdöd, plötslig död eller hjärtdöd i ibrutinib-gruppen (0,0002) jämfört med jämförelsegruppen (0,0001).

Baserat på en bedömning av tillgängliga data av hjärttoxiciteten för ibrutinib har ytterligare åtgärder för att minimera hjärtriskerna införts i produktresumén. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 , eller hjärtkomorbiditeter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång.

Lämplig klinisk utredning av hjärthistoria och hjärtfunktion bör utföras före insättning av Imbruvica. Patienter ska övervakas noggrant under behandlingen med avseende på tecken på klinisk försämring av hjärtfunktionen, och om detta händer, tas om hand på sätt som är kliniskt indicerat. Överväg ytterligare utredning (t. ex. EKG, ekokardiogram) enligt vad som är kliniskt indicerat för patienter som har kardiovaskulära problem.

För patienter med riskfaktorer för hjärthändelser av betydelse, bedöm nytta/risk noggrant innan behandling med Imbruvica påbörjas; alternativa behandlingar kan övervägas.

Avsnitt 4.4 i produktresumén har uppdaterats i enlighet med detta och hjärtstillstånd har lagts till som en biverkan i avsnitt 4.8 i produktresumén, se www.janssen.com/finland/tuotteet.

Dessutom granskade innehavaren godkännandet för försäljning kliniska data från patienter som fick hjärthändelser av grad 3+ och bedömde huruvida toxiciteterna återkom hos patienter som dosreducerade Imbruvica, jämfört med dem som inte dosreducerade efter dessa toxiciteter. Analyser tyder på en lägre incidens av återkommande hjärthändelser hos patienter som dosreducerade Imbruvica jämfört med dem som inte dosreducerade Imbruvica.

På grund av detta uppdateras avsnitt 4.2 i produktresumén med nya rekommendationer enligt följande:

Behandling med Imbruvica ska avbrytas vid nydebuterande eller förvärrad hjärtsvikt av grad 2 eller hjärtarytmier av grad 3. När toxicitetssymtomen har minskat till grad 1 eller baseline (återhämtning), återuppta behandling med Imbruvica med den rekommenderade dosen enligt nedan tabell:

Händelser	Toxicitets-förekomst	Modifiering av MCL-dos efter återhämtning	Modifiering av KLL/WM-dos efter återhämtning
Hjärtsvikt av grad 2	Första	omstart med 420 mg dagligen	omstart med 280 mg dagligen
	Andra	omstart med 280 mg dagligen	omstart med 140 mg dagligen
	Tredje	sätt ut Imbruvica	
Hjärtarytmier av grad 3	Första	omstart med 420 mg dagligen [†]	omstart med 280 mg dagligen [†]
	Andra	sätt ut Imbruvica	
Hjärtsvikt av grad 3 eller 4 Hjärtarytmier av grad 4	Första	sätt ut Imbruvica	

[†] Utvärdera nytta-risk innan behandlingen återupptas.

Rekommenderade dosjusteringar för icke-hjärtrelaterade händelser (icke-hematologisk toxicitet av grad ≥ 3 , neutropeni av grad ≥ 3 med infektion eller feber, eller hematologiska toxiciteter av grad 4) förblir i huvudsak oförändrade med tillägget av följande fotnot i tabellen: När behandlingen återupptas, starta åter på samma eller lägre dos baserad på nytta-riskbedömning. Om toxiciteten återkommer, minska den dagliga dosen med 140 mg.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

Janssens kontaktuppgifter

Om du har några frågor, tveka inte att kontakta Janssens avdelning för medicinsk information, MICS (Medical Information and Customer Service). E-post: jacfi@its.jnj.com eller telefon: 020 753 1300 (växelnummer, be att få tala med "medicinsk information" så kopplas du rätt). Sms: 04573 950 730.

Med vänlig hälsning,
 Janssen-Cilag Oy



Petteri Hervonen
 Medical Affairs Lead