

**IMBRUVİCA (İBRUTİNİB): CİDDİ KARDİYAK OLAY RİSKİNİN ARTMASI
NEDENİYLE DOZ MODİFİKASYONU ÖNERİLERİ DÂHİL YENİ RİSK
MİNİMİZASYON FAALİYETLERİ**

Sayın Doktor,

Bu mektubun amacı, Imbruvica ile ilgili ciddi kardiyak olay riskinin artması nedeniyle doz modifikasyonu önerileri dâhil yeni risk minimizasyon faaliyetleri hakkında sizleri bilgilendirmektir.

Bu mektup, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Dairesi Başkanlığı ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

- İbrutinib, ölümcül ve ciddi kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği riskini artırır.
- İleri yaş, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu ≥ 2 olan veya kardiyak komorbiditeleri olan hastalarda ani ölümcül kardiyak olaylar dâhil kardiyak olay riski daha yüksek olabilir.
- İbrutinib başlatılmadan önce kardiyak öykü ve kardiyak fonksiyon klinik değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Kardiyak olaylar için risk faktörleri olan hastalarda, Imbruvica ile tedaviye başlamadan önce yararlar ve riskler değerlendirilmelidir; alternatif tedavi düşünülebilir.
- Hastalar, tedavi sırasında kardiyak fonksiyonda bozulma belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu meydana gelirse klinik olarak yönetilmelidir.
- Herhangi bir yeni başlangıçlı veya kötüleşen derece 2 kalp yetmezliği veya derece 3 kardiyak aritmiler için ibrutinib durdurulmalıdır. Tedavi, yeni doz modifikasyon önerilerine göre devam ettirilebilir (ayrıntılar aşağıdadır).

Güvenlilik profilinin arka planı

İbrutinibin randomize klinik çalışmaları havuzundan elde edilen verilerin değerlendirilmesi, karşılaştırma grubuna kıyasla (2 vaka; %0,10) ibrutinib grubunda (11 vaka; %0,48) ani kardiyak ölüm, ani ölüm veya kardiyak ölüm kaba insidansının yaklaşık 5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Maruziyete göre ayarlandığında, ibrutinib grubunda ani kardiyak ölüm, ani ölüm veya kardiyak ölüm olaylarının insidans oranında (EAIR, olay sayısı bölü risk altındaki hasta-ay olarak ifade edilir) karşılaştırmacı gruba (0.0001) karşı 2 kat artış (0.0002) gözlenmiştir.

İbrutinibin kardiyotoksitesine ilişkin mevcut verilerin değerlendirmesine dayalı olarak, ürün bilgilerinde kardiyak riski en aza indirmek için ek önlemler uygulanmıştır. İleri yaş, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu ≥ 2 olan veya kardiyak komorbiditeleri olan hastalar, ani ölümcül kardiyak olaylar dâhil olay açısından daha büyük risk altında olabilir.

Imbruvica'ya başlanmadan önce kardiyak öykü ve kardiyak fonksiyonun uygun klinik değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalar, tedavi sırasında kardiyak fonksiyonda klinik bozulma belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve bu meydana gelirse klinik olarak yönetilmelidir. Kardiyovasküler endişeleri olan hastalar için belirtildiği şekilde daha fazla değerlendirme (örn., EKG, ekokardiyogram) düşünülmelidir.

Kardiyak olaylar için ilgili risk faktörleri olan hastalarda, Imbruvica ile tedaviye başlamadan önce yarar/risk dikkatlice değerlendirilmelidir; alternatif tedaviler düşünülebilir.

Kısa ürün bilgisinin ilgili bölümleri bu doğrultuda güncellenecektir.

Ek olarak, ruhsat sahibi, Derece 3+ kardiyak olaylar yaşayan hastalar için klinik verileri gözden geçirmiş ve bu toksisitelerin ardından Imbruvica dozunun azaltılmadığı hastalara kıyasla, doz azaltılan hastalarda, toksisitelerin tekrarlanıp tekrarlanmadığını değerlendirmiştir. Analizler, Imbruvica dozunun azaltılmayanlara kıyasla Imbruvica dozunun azaltıldığı hastalarda kardiyak olayların tekrarlanma insidansının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Bu temel alınarak, KÜB'nün 4.2 bölümü yeni önerilerle aşağıdaki şekilde güncellenmektedir: Herhangi bir yeni başlangıçlı veya kötüleşen derece 2 kalp yetmezliği veya derece 3 kardiyak aritmiler için Imbruvica tedavisi durdurulmalıdır. Toksikite semptomları derece 1 veya başlangıç düzeyine (iyileşme) geri döndüğünde, aşağıdaki tabloya göre önerilen dozda Imbruvica tedavisine devam edin:

| Olaylar | Toksosite Meydana Gelmesi | İyileşme Sonrası MHL Doz Modifikasyonu | İyileşme Sonrası KLL/WM Doz Modifikasyonu |
|------------------------------------|---------------------------|--|---|
| Derece 2 kardiyak yetmezlik | Birinci | 420 mg/gün dozunda yeniden başlanır | 280 mg/gün dozunda yeniden başlanır |
| | İkinci | 280 mg/gün dozunda yeniden başlanır | 140 mg/gün dozunda yeniden başlanır |
| | Üçüncü | Imbruvica tedavisini sonlandırın | |
| Derece 3 kardiyak aritmi | Birinci | 420 mg/gün dozunda yeniden başlanır* | 280 mg/gün dozunda yeniden başlanır* |
| | İkinci | Imbruvica tedavisini sonlandırın | |
| Derece 3 veya 4 kardiyak yetmezlik | Birinci | Imbruvica tedavisini sonlandırın | |
| Derece 4 kardiyak aritmi | | | |

*Tedaviye devam etmeden önce yarar/risk değerlendirmesini yapınız.

Kardiyak olmayan olaylar (derece ≥ 3 hematolojik olmayan toksisite, enfeksiyon veya ateşle birlikte derece ≥ 3 nötropeni veya derece 4 hematolojik toksisiteler) için önerilen doz modifikasyonları, tabloya aşağıdaki dipnotun eklenmesiyle, temel olarak değişmeden kalmıştır: "Tedaviye devam ederken, yarar/risk değerlendirmesine göre aynı veya daha düşük dozda yeniden başlayın. Toksikite tekrar ortaya çıkarsa, günlük dozu 140 mg azaltın."

Raporlama gerekliliği

Imbruvica reçete edilirken yukarıda belirtilen güvenlilik uyarılarına dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrole Tâbi Maddeler Daire Başkanlığı, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya Johnson&Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Sti.'yi (e-posta: PV-TR@its.jnj.com , tel: 0216 538 20 20) bilgilendirmenizi hatırlatırız.

Saygılarımızla

Dr. Vildan Soner
Farmakovijilans Yetkilisi

Dr. Özgür Şahincioğlu
Medikal Direktör